

25.5.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 17 JUN 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 4 月 1 8 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 1 4 1 8 8
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 1 4 1 8 8]

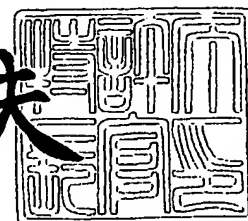
出 願 人 小 野 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 4 月 2 8 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 AKJP-14
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D255/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号
小野薬品工業株式会社

【氏名】 西澤 玲奈

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号
小野薬品工業株式会社

【氏名】 高岡 義和

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2
小野薬品工業株式会社

【氏名】 柴山 史朗

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号
小野薬品工業株式会社

【氏名】 小久保 雅也

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中心区道修町二丁目 1 番 5 号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 029595

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 スピロピペリジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい環状基を表わし、環 A は置換基を有していてもよい 5 ～ 8 員の環状基を表わす。ただし、環 A は 3 位でスピロ結合した 2, 5-ジケトピペラジンでない。〕で示される化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項 2】 ケモカイン受容体拮抗剤である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】 ケモカイン受容体が $CCR5$ である請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】 ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の予防および／または治療剤である請求項 2 記載の組成物。

【請求項 5】 後天性免疫不全症候群 (AIDS) の予防および／または治療剤である請求項 2 記載の組成物。

【請求項 6】 後天性免疫不全症候群 (AIDS) の病態進行抑制剤である請求項 2 記載の組成物。

【請求項 7】 プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン阻害剤から選ばれる 1 種または 2 種以上の剤を組み合わせてなる請求項 4 記載の組成物。

【請求項 8】 プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン阻害剤から選ばれる 1 種または 2 種以上の剤を組み合わせてなる請求項 5 記載の組成物。

【請求項 9】 プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン阻害剤から選ばれる 1 種または 2 種以上の剤を組

み合わせてなる請求項 6 記載の組成物。

【請求項 10】 逆転写酵素阻害剤が、ジドプシン、ジダノシン、ザルシタビン、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、アデフォビル、アデフォビルジビボキシル、エントリシタビン、PMPA、ネビラピン、デラビルジン、カブラヴィリンおよびエファビレンツから選ばれる 1 種または 2 種以上である請求項 7 記載の組成物。

【請求項 11】 プロテアーゼ阻害剤が、サキナビル、リトナビル、インジナビル、アンプリナビル、ロピナビル、ティプラナビルおよびネルフィナビルから選ばれる 1 種または 2 種以上である請求項 7 記載の組成物。

【請求項 12】 一般式 (I)

【化 2】



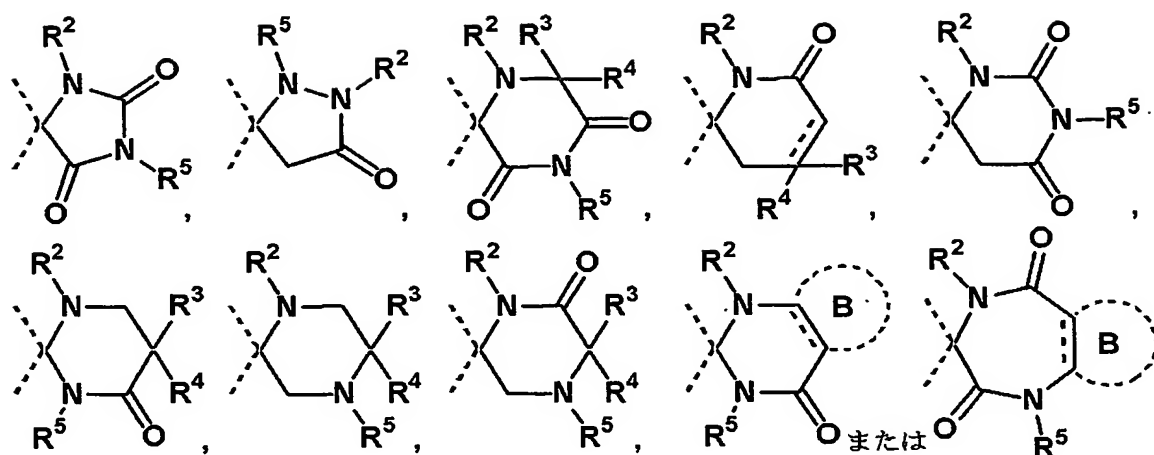
[式中、R¹ は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい環状基を表わし、環 A は置換基を有していてもよい 5～8 員の環状基を表わす。ただし、環 A は 3 位でスピロ結合した 2, 5-ジケトピペラジンでない。] で示される化合物またはその塩。

【請求項 13】 環 A が、置換基を有していてもよい 5～8 員の複素環である請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】 環 A が、置換基を有していてもよい 5～8 員の含窒素複素環である請求項 12 記載の化合物。

【請求項 15】 環 A が、

【化 3】



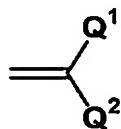
[式中、

【化 4】

====

は一重結合、または二重結合を表わし、 $R^2 \sim R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、または置換基を有していてもよい環状基を表わすか、 R^3 と R^4 は一緒になって

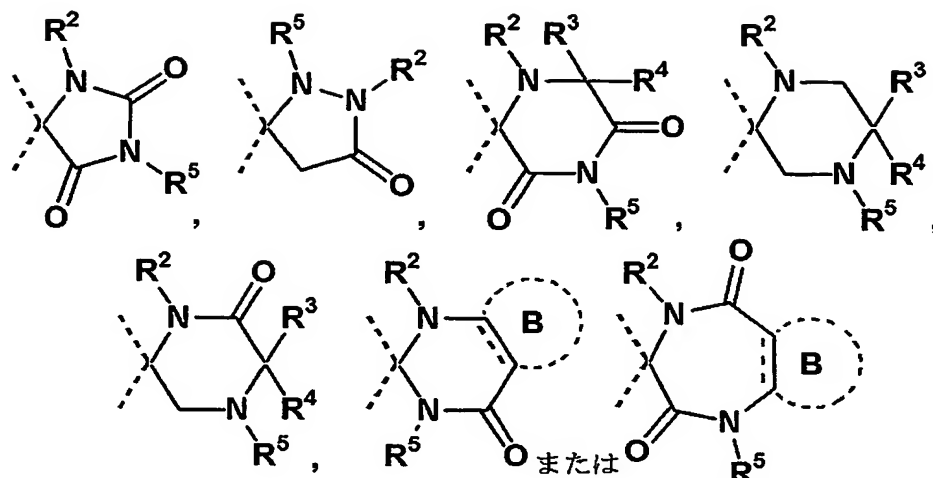
【化 5】



(基中、 Q^1 および Q^2 はそれぞれ独立して、 R^3 または R^4 と同じ意味を表わす。) を表わし、環 B は置換基を有していてもよい 3～8 員の単環式炭素環または複素環を表わす。] で示される請求項 12 記載の化合物。

【請求項 16】 環 A が、

【化 6】



[式中、全ての記号は請求項 15 に記載したものと同一意味を表わす。] で示される請求項 12 記載の化合物。

【請求項 17】 R^1 が水素原子、置換基を有していてもよい C1～18 の脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい 3～15 員の環状基である請求項 12 記載の化合物。

【請求項 18】 R^1 が、置換基を有していてもよい C1～18 の脂肪族炭化水素基である請求項 12 記載の化合物。

【請求項 19】 R^1 が、置換基を有していてもよい 3～15 員の環状基である請求項 12 記載の化合物。

【請求項 20】 R^1 が、置換基を有していてもよい C1～10 の脂肪族炭化水素基である請求項 12 記載の化合物。

【請求項 21】 R^1 が、置換基を有していてもよい 5～10 員の単環または二環式の環状基である請求項 12 記載の化合物。

【請求項 22】 請求項 12 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における CCR5 に起因する疾患の予防および／または治療方法。

【請求項 23】 CCR5 に起因する疾患が、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染、後天性免疫不全症候群 (AIDS) である請求項 22 記載の予防および／または治療方法。

【請求項 24】 CCR5 に起因する疾患の、予防および／または治療剤

を製造するための請求項 12 記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 25】 CCR5 に起因する疾患が、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染、後天性免疫不全症候群 (AIDS) である請求項 24 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬として有用なケモカイン受容体拮抗作用を有するスピロピペリジン誘導体、それらを有効成分として含有する薬剤、その製造方法および用途に関する。

【0002】

【発明の背景および従来技術】

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わると考えられている。

【0003】

血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

【0004】

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、AGM領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリ

リンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK T細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

【0005】

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、MIP3 β 、SLCとその受容体であるCCR7は、抗原を捕らえた成熟樹状細胞が、ナイーブT細胞およびメモリーT細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動、ホーミングにおいて重要な働きをしている。SLCの発現に欠損があるPLTマウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要なT細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察されない (J. Exp. Med., 189(3), 451(1999))。

【0006】

MDC、TARCとその受容体であるCCR4は、Th2細胞の関わる免疫、炎症反応において、Th2細胞の局所への移動に重要な働きをしている。ラット劇症肝炎モデル (P.acnes+LP S) において、抗TARC抗体は、血中ALT量の上昇、および肝臓中TNF α 、FasLの発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した (J. Clin. Invest., 102, 1933(1998))。また、マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した (J. Immunology, 163, 403(1999))。

【0007】

MCP-1とその受容体であるCCR2は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗MCP-1抗体は、ラット抗Thy1.1抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への単球、マクロファージの浸潤に対する抑制効果を示した (Kidney Int., 51, 770(1997))。

【0008】

このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

【0009】

ヒト免疫不全ウイルス（以下、H I Vと略する。）感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群（エイズ（A I D S）と呼ばれている。）は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるC D 4陽性細胞にH I Vの感染が一度成立すると、H I Vは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

【0 0 1 0】

現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、（１）逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるH I Vの増殖抑制、（２）免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

【0 0 1 1】

H I Vは、免疫系の中樞を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白C D 4を利用することは、1 9 8 5年より知られている（Cell, 52, 631(1985)）。C D 4分子は4 3 3個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、C D 4分子のみではH I Vの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、H I Vが細胞に感染する際にかかわるC D 4分子以外の因子の存在の可能性が、示唆されるようになった。

【0 0 1 2】

1 9 9 6年になって、C D 4分子以外のH I V感染にかかわる因子としてフージン（Fusin）という細胞膜蛋白が同定された（Science, 272, 872(1996)）。このFusin分子は、ストローマ細胞由来因子-1（Stromal Derived Factor-1：S D F - 1と略する。）の受容体（すなわち、C X C R 4である）であることが証明された。更に、インビトロでS D F - 1が、T細胞指向性（X 4）H I Vの感染を特異的に抑制することも証明された（Nature, 382, 829(1996)、Nature, 38

2, 833(1996))。すなわち、SDF-1がHIVより先にCXCR4に結合することによって、HIVが細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIVの感染が阻害されたと考えられる。

【0013】

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β の受容体であるCCR5も、マクロファージ指向性(R5)HIVが感染する際に利用されることが発見された(Science, 272, 1955(1996))。

【0014】

従って、HIVとCXCR4やCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、該ウイルスがCXCR4やCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害剤となり得るはずである。また当初、HIV感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実はCXCR4のアンタゴニストであることが示された例もある(Nature Medicine, 4, 72(1998))。

【0015】

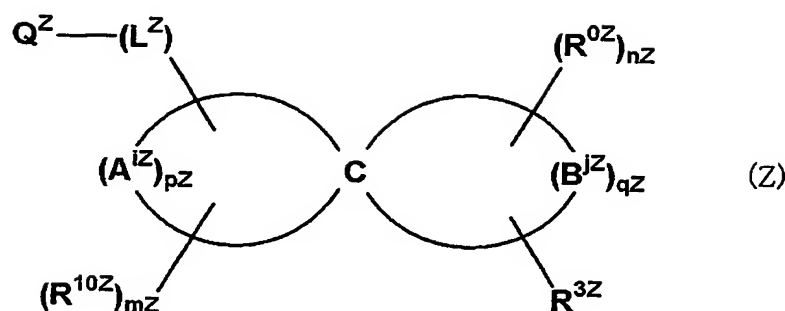
以上から、ケモカイン受容体は、各種炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、またはHIV感染に深く関与していると考えられる。例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウイルス感染(後天性免疫不全症候群等)、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等に関与していると考えられる。

【0016】

一方、一般式(Z)

【0017】

【化 7】



【0018】

(式中、 A^iZ および B^jZ はそれぞれ別個に炭素、窒素、酸素または硫黄から選ばれ (ただし、 A^iZ の少なくとも 1 個の原子は炭素であり、かつ少なくとも 1 個の B^jZ は炭素である。) ;

A^iZ および B^jZ によって形成されるスピロ二環は、それぞれ場合によって部分的に不飽和であってもよく、

pZ および qZ はそれぞれ別個に 2 から 6 までの数であり、

mZ は 0 から pZ までの数であり、

R^{10Z} は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 等からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、

nZ は 0 から qZ までの数であり、

R^{0Z} は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 等からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、

$-(L^Z)-$ は結合であるか、または炭素、窒素、硫黄および酸素から選ばれる 1 個から 10 個の原子からなる二価の置換もしくは非置換鎖であり、

Q^Z は 1 個または 2 個以上の塩基性ラジカルを含む塩基性基であり、かつ

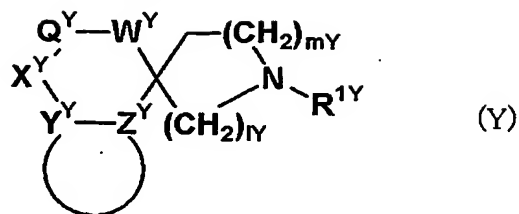
R^{3Z} は 1 個または 2 個以上の酸性ラジカルを含む酸性基である。) で示される化合物が血小板凝集抑制に有用である旨の記載がある (特許文献 1 参照)。

【0019】

また、一般式 (Y)

【0020】

【化8】



【0021】

(式中、 m_Y または l_Y は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4または5を表わし、

R^{1Y} は、水素原子、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基等を表わし、

W^Y は、単結合、C1～3アルキル基、オキソ等で置換したC1～3アルキル基等を表わし、

Q^Y は、 $-NR^2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-SO_2-$ を表わし、

X^Y は、単結合、C1～3アルキル基、オキソ等で置換したC1～3アルキル基等を表わし、

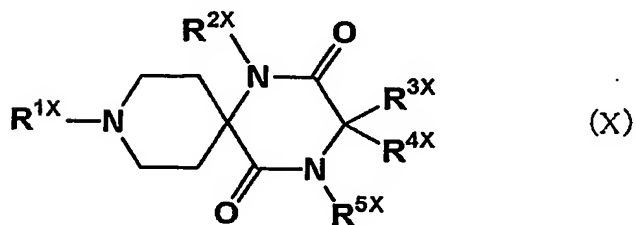
Y^Y-Z^Y 環は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリールを表す。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。)で示される化合物がケモカイン受容体モジュレーターとして有用である旨の記載がある(特許文献2参照)。

【0022】

さらに、一般式(X)

【0023】

【化9】

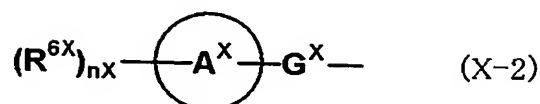


【0024】

(式中、 R^1X は式 (X-2)

【0025】

【化 1 0】

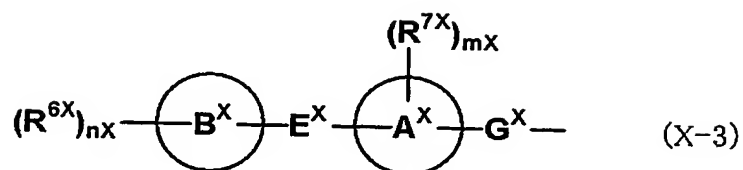


【0026】

，式 (X-3)

【 0 0 2 7 】

【化 1 1】



【0028】

; R²Xは、アルキル、アルキニル等; R³X、R⁴Xは、H、(置換) アルキル等、またはR³XとR⁴Xとで式(X-4)

【0029】

【化 1 2】



【0 0 3 0】

；R⁵Xは、H、アルキルを表す。)で示されるトリアザスピロ〔5.5〕ウンデカン誘導体化合物が、ケモカイン／ケモカイン受容体の相互作用を制御することで、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤に有用である旨の記載がある（特許文献3参照）。

【0031】

【特許文献1】国際公開第97/11940号パンフレット

【特許文献2】国際公開第98/25605号パンフレット

【特許文献3】国際公開第02/74770号パンフレット

【解決しようとする課題】

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、後天性免疫不全症候群（AIDS）等の予防および／または治療剤は医薬品として有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なCCR5拮抗剤の開発が切望されている。

【0032】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、CCR5拮抗作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式（I）で示される本発明化合物が、本発明の目的を達成することを見い出し、本発明を完成した。

【0033】

【発明の開示】

すなわち、本発明は、

1) 一般式（I）

【0034】

【化13】



【0035】

〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aは置換基を有していてもよい5～8員の環状基を表わす。ただし、環Aは3位でスピロ結合した2，5-ジケトピペラジンでない。〕で示される化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；

2) ケモカイン受容体拮抗剤である前記1) 記載の組成物；

3) ケモカイン受容体がCCR5である前記2) 記載の組成物；

4) ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染の予防および／または治療剤である前記 2) 記載の組成物；

5) 後天性免疫不全症候群 (A I D S) の予防および／または治療剤である前記 2) 記載の組成物；

6) 後天性免疫不全症候群 (A I D S) の病態進行抑制剤である前記 2) 記載の組成物；

7) プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン阻害剤から選ばれる 1 種または 2 種以上の剤を組み合わせる前記 4 記載の組成物；

8) プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン阻害剤から選ばれる 1 種または 2 種以上の剤を組み合わせる前記 5) 記載の組成物；

9) プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、フュージョン阻害剤および／またはケモカイン阻害剤から選ばれる 1 種または 2 種以上の剤を組み合わせる前記 6) 記載の組成物；

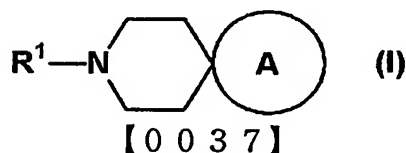
10) 逆転写酵素阻害剤が、ジドプシン、ジダノシン、ザルシタビン、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、アデフォビル、アデフォビル ジビボキシル、エントリシタビン、PMPA、ネビラピン、デラビルジン、カブラヴィリンおよびエファビレンツから選ばれる 1 種または 2 種以上である前記 7) 記載の組成物；

11) プロテアーゼ阻害剤が、サキナビル、リトナビル、インジナビル、アンプリナビル、ロピナビル、ティプラナビルおよびネルフィナビルから選ばれる 1 種または 2 種以上である前記 7) 記載の組成物；

12) 一般式 (I)

【0036】

【化14】



[式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または

置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aは置換基を有していてもよい5～8員の環状基を表わす。ただし、環Aは3位でスピロ結合した2, 5-ジケトピペラジンでない。] で示される化合物またはその塩；

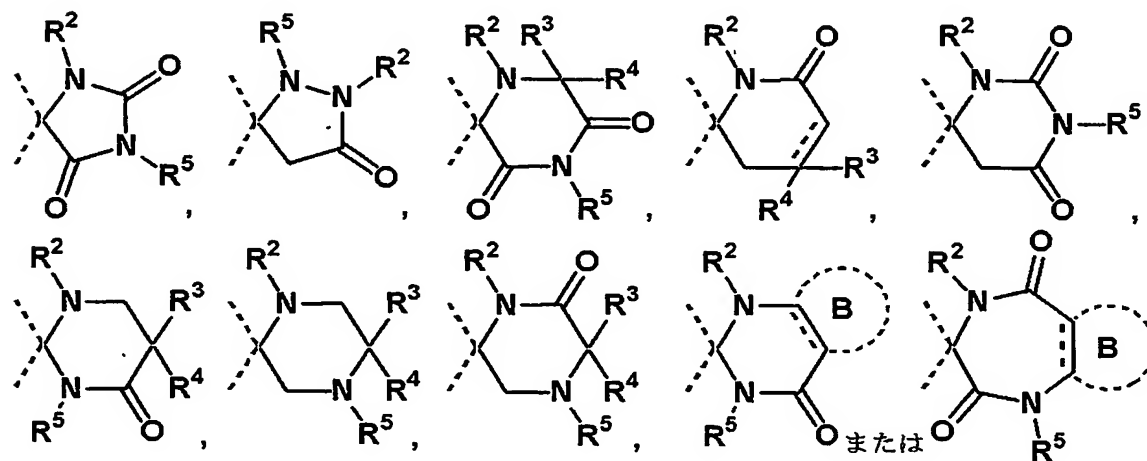
13) 環Aが、置換基を有していてもよい5～8員の複素環である前記12) 記載の化合物；

14) 環Aが、置換基を有していてもよい5～8員の含窒素複素環である前記12) 記載の化合物；

15) 環Aが、

【0038】

【化15】



【0039】

[式中、

【0040】

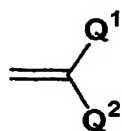
【化16】

【0041】

は一重結合、または二重結合を表わし、R²～R⁵はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、または置換基を有していてもよい環状基を表わすか、R³とR⁴は一緒になって

【0042】

【化17】



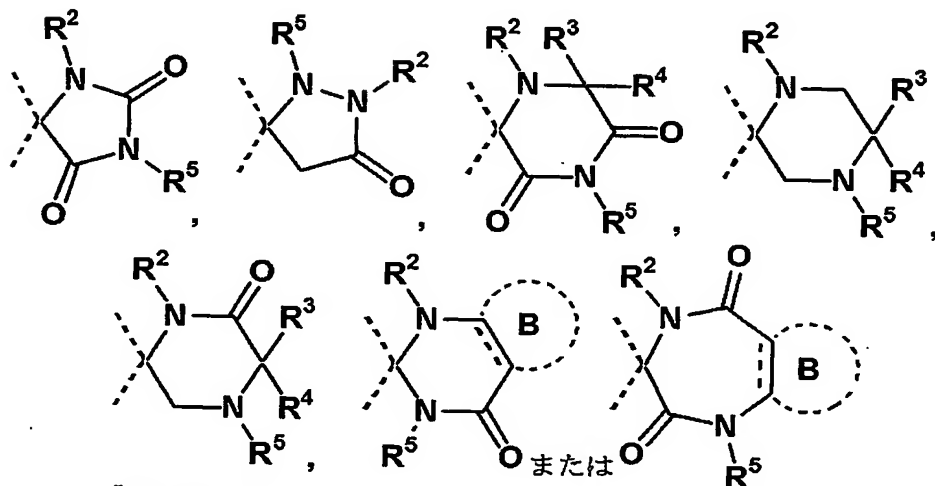
【0043】

(基中、Q¹およびQ²はそれぞれ独立して、R³またはR⁴と同じ意味を表わす。)を表わし、環Bは置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環を表わす。]で示される前記12)記載の化合物;

16) 環Aが、

【0044】

【化18】



【0045】

[式中、全ての記号は前記15に記載したものと同一意味を表わす。]で示される前記12)記載の化合物;

17) R¹が水素原子、置換基を有していてもよいC1～18の脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい3～15員の環状基である前記12)記載の化合物;

18) R¹が、置換基を有していてもよいC1～18の脂肪族炭化水素基である前記12)記載の化合物;

19) R¹が、置換基を有していてもよい3～15員の環状基である前記12)

記載の化合物；

20) R^1 が、置換基を有していてもよい C1～10 の脂肪族炭化水素基である前記 12) 記載の化合物；

21) R^1 が、置換基を有していてもよい 5～10 員の単環または二環式の環状基である前記 12) 記載の化合物；

22) 前記 12) 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における CCR5 に起因する疾患の予防および／または治療方法；

23) CCR5 に起因する疾患が、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染、後天性免疫不全症候群 (AIDS) である前記 22) 記載の予防および／または治療方法；

24) CCR5 に起因する疾患の、予防および／または治療剤を製造するための前記 12) 記載の化合物またはその塩の使用；

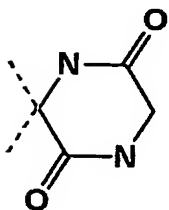
25) CCR5 に起因する疾患が、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染、後天性免疫不全症候群 (AIDS) である前記 24) 記載の使用；
等に関する。

【0046】

本明細書中、「3 位でスピロ結合した 2, 5-ジケトピペラジン」とは、国際公開第 02/74770 号パンフレットに記載された化合物の構造、すなわち、

【0047】

【化 19】



【0048】

を表わし、本発明化合物の命名に用いた以下の方法により命名されるものとは番号付けが異なる。

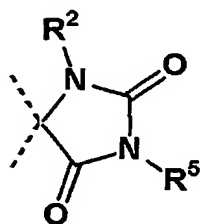
【0049】

本発明化合物の命名および番号付けは、IUPAC名を機械的に生成するコンピュータプログラムである、Advanced Chemistry Development社のACD/NAME™ (バージョン5.08/17) を用いて行った。

例えば、一般式 (I) において、R¹ が水素原子を表わし、環Aが

【0050】

【化20】



【0051】

を表わし、R² が

【0052】

【化21】

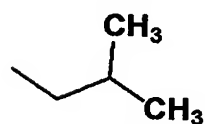


【0053】

を表わし、R⁵ が

【0054】

【化22】

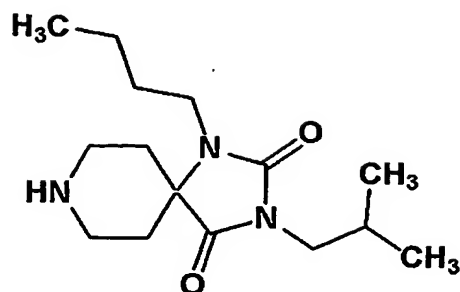


【0055】

を表わす化合物、すなわち

【0056】

【化 23】



【0057】

で示される化合物は、1-ブチル-3-イソブチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオンと命名される。

【0058】

本明細書中、R¹で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては「直鎖状または分枝状のC1～18炭化水素基」が挙げられ、「直鎖状または分枝状のC1～18炭化水素基」としては、例えばC1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基等が挙げられる。該C1～18アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル基およびこれらの異性体基等が挙げられ、C2～18アルケニル基としては、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、プタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペンタデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘプタデカジエニル、オクタデカジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペンタデカトリエニル、ヘキサデカトリエニル、ヘプタデカトリ

エニル、オクタデカトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられ、C 2 ～ 18 アルキニル基としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、プタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペンタデカジイニル、ヘキサデカジイニル、ヘプタデカジイニル、オクタデカジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル、ノナトリイニル、デカトリイニル、ウンデカトリイニル、ドデカトリイニル、トリデカトリイニル、テトラデカトリイニル、ペンタデカトリイニル、ヘキサデカトリイニル、ヘプタデカトリイニル、オクタデカトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

【0059】

R¹で示される該「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」として好ましくは、炭素数1～10の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基であり、特に好ましくは、炭素数1～6のアルキル基である。とりわけ、メチルまたはエチル基が好ましい。

【0060】

本明細書中、R¹で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば下記第一群から選択される置換基、下記第二群から選択される置換基、または置換基を有していてもよい環状基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

<第一群>

(1)ハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子等）、(2)ニトロ基、(3)トリフルオロメチル基、(4)トリフルオロメトキシ基、(5)シアノ基、(6)オキソ基

<第二群>

(1) -SR^a、(2) -SO₂R^a、(3) -SO₂NR^bR^{b'}、(4) -S(O)R^a、
 (5) -OR^a、(6) -OCOR^a、(7) -NR^aSO₂R^{a'}、(8) -NR^bR^{b'}、
 (9) -NR^aCOR^{a'}、(10) -NR^aCOOR^{a'}、(11) -NR^aCONR^bR^{b'}、
 (12) -N(SO₂R^a)₂、(13) -COR^a、(14) -COOR^a、
 (15) -CONR^bR^{b'}、(16) -CONR^aCOR^{a'}、(17) -COCOOR^a、
 (18) -B(OR^a)₂

[基中、R^a、R^{a'}、R^b、R^{b'} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい環状基(環1)、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、R^bとR^{b'}は隣接する窒素原子と一緒にあって、(1) -C_{2~6}アルキレン(例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等) -、(2) - (C_{2~6}アルキレン) -O- (C_{2~6}アルキレン) -、(3) - (C_{2~6}アルキレン) -S- (C_{2~6}アルキレン) -、(4) - (C_{2~6}アルキレン) -NRN¹ - (C_{2~6}アルキレン) - (基中、R^{N1}は、水素原子、置換基を有していてもよい環状基(環1)、または「置換基を有していてもよい環状基(環1)」によって置換されていてもよいC_{1~8}アルキル基を表わす。)を表わす。]

ここで、R^a、R^{a'}、R^b、R^{b'}で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状のC_{1~8}炭化水素基」が挙げられ、「直鎖状または分枝状のC_{1~8}炭化水素基」としては、例えばC_{1~8}アルキル基、C_{2~8}アルケニル基、C_{2~8}アルキニル基等が挙げられる。該C_{1~8}アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体基等が挙げられ、C_{2~8}アルケニル基としては、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられ、C_{2~8}アルキニル基としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘ

キサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

【0061】

R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 $R^{b'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい環状基（環1）、下記第三群から選択される置換基が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

＜第三群＞

(1)ハロゲン原子、(2) $-OR^c$ 、(3) $-SR^c$ 、(4) $-NR^dR^{d'}$ 、(5) $-COR^c$ 、(6) $-CONR^dR^{d'}$ 、(7) $-NR^cCOR^{c'}$ 、(8) $-NR^cSO_2R^{c'}$ 、(9) $-N(SO_2R^c)_2$

〔基中、 R^c 、 $R^{c'}$ 、 R^d 、 $R^{d'}$ は、前記 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 $R^{b'}$ と同じ意味を表わす。ただし、 R^c 、 $R^{c'}$ 、 R^d 、 $R^{d'}$ は、本群（第三群）から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。〕

本明細書中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 $R^{b'}$ 、 R^{N1} で示される「置換基を有していてもよい環状基（環1）」、および R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 $R^{b'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としての「置換基を有していてもよい環状基（環1）」、さらには R^{N1} で示される「置換基を有していてもよい環状基（環1）」によって置換されていてもよいC1～8アルキル基」における「置換基を有していてもよい環状基（環1）」は全て同じ意味を表わし、該「置換基を有していてもよい環状基（環1）」における「環状基」としては、例えば炭素環、および複素環等が挙げられる。

【0062】

該炭素環としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール等が挙げられる。該「一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール」としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロ

ウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、*a s*-インダセン、*s*-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン等が挙げられる。また、該「一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール」にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えばスピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。

【0063】

一方、該複素環としては、例えば1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環、または三環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した三環式複素環および架橋した三環式複素環等が挙げられる。該「1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環、または三環式複素環アリール」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン(チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール

、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサアゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフエン等が挙げられる。また、該「1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環、または三環式（縮合またはスピロ）複素環」のうち、一部または全部飽和されているものとしては、例えばピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン

、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、2, 4, 6-トリオキサスピロ [ピシクロ [3. 3. 0] オクタン-3, 1'-シクロヘキサン]、1, 3-ジオキサラノ [4, 5-g] クロメン、2-オキサピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン等が挙げられる。

【0064】

該「置換基を有していてもよい環状基（環1）」の「環状基」として好ましくは、5～10員の単環または二環式の環状基であり、より好ましくは、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、チオフエン、ピラゾール、イソチアゾール、チアゾール、イミダゾール、フラン、ジヒドロピラゾール、キノリン、ベンゾジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾフランであり、特に好ましくは、ベンゼンである。

【0065】

該「置換基を有していてもよい環状基（環 1）」における「置換基」としては、例えば置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基（環 2）、前記第一群から選択される置換基、下記第四群から選択される置換基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に 1～5 個置換していてもよい。ここで、「置換基」としての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は前記「直鎖状または分枝状の C 1～8 炭化水素基」と同じ意味を表わし、該「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい環状基（環 2）、前記第一群から選択される置換基、下記第四群から選択される置換基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に 1～5 個置換していてもよい。

<第四群>

(1) $-SR^e$ 、(2) $-SO_2R^e$ 、(3) $-SO_2NR^fR^{f'}$ 、(4) $-S(O)R^e$ 、(5) $-OR^e$ 、(6) $-OCOR^e$ 、(7) $-NR^eSO_2R^{e'}$ 、(8) $-NR^fR^{f'}$ 、(9) $-NR^eCOR^{e'}$ 、(10) $-NR^eCOOR^{e'}$ 、(11) $-NR^eCONR^fR^{f'}$ 、(12) $-N(SO_2R^e)_2$ 、(13) $-COR^e$ 、(14) $-COOR^e$ 、(15) $-CONR^fR^{f'}$ 、(16) $-CONR^eCOR^{e'}$ 、(17) $-COCOR^e$ 、(18) $-B(OR^e)_2$

[基中、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 $R^{f'}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい環状基（環 2）、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、 R^f と $R^{f'}$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、(1) $-C_{2\sim6}$ アルキレンー、(2) $-(C_{2\sim6} \text{アルキレン})-O-(C_{2\sim6} \text{アルキレン})-$ 、(3) $-(C_{2\sim6} \text{アルキレン})-S-(C_{2\sim6} \text{アルキレン})-$ 、(4) $-(C_{2\sim6} \text{アルキレン})-NRN_2-(C_{2\sim6} \text{アルキレン})-$ （基中、 RN_2 は、水素原子、フェニル基、またはフェニル基によって置換されていてもよい C 1～8 アルキル基を表わす。）を表わす。]

ここで、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 $R^{f'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状の C 1～8 炭化水素基」と同じ意味を表わし、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 $R^{f'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」と

しては、置換基を有していてもよい環状基（環2）、下記第五群から選択される置換基が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

＜第五群＞

(1)ハロゲン原子、(2)－OR_g、(3)－SR_g、(4)－NR^h_h R^h_h'、(5)－COR_g、(6)－CONR^h_h R^h_h'、(7)－NR_g COR_g'、(8)－NR_g SO₂ R_g'、(9)－N(SO₂ R_g)₂

[基中、R_g、R_g'、R^h、R^h' は、前記R_e、R_e'、R_f、R_f' と同じ意味を表わす。ただし、R_g、R_g'、R^h、R^h' は、本群（第五群）から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。]

本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基（環1）」における「置換基」としての「置換基を有していてもよい環状基（環2）」、「R_e、R_e'、R_f、R_f' で示される「置換基を有していてもよい環状基（環2）」、「および「R_e、R_e'、R_f、R_f' で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」」における「置換基」としての「置換基を有していてもよい環状基（環2）」は同じ意味を表わし、該「置換基を有していてもよい環状基（環2）」における「環状基」は、前記R_a、R_a'、R_b、R_b'、R_{N1}で示される「置換基を有していてもよい環状基（環1）」における「環状基」と同じ意味を表わす。

【0066】

該「置換基を有していてもよい環状基（環2）」における「置換基」としては、例えば置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環、前記第一群から選択される置換基、下記第六群から選択される置換基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。ここで、「置換基」としての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は前記「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表わし、該「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環、前記第一群から選択される置換基、下記第

六群から選択される置換基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

<第六群>

(1) $-SR^i$ 、(2) $-SO_2R^i$ 、(3) $-SO_2NR^jR^{j'}$ 、(4) $-S(O)R^i$ 、(5) $-OR^i$ 、(6) $-OCOR^i$ 、(7) $-NR^iSO_2R^{i'}$ 、(8) $-NR^jR^{j'}$ 、(9) $-NR^iCOR^{i'}$ 、(10) $-NR^iCOOR^{i'}$ 、(11) $-NR^iCONR^jR^{j'}$ 、(12) $-N(SO_2R^i)_2$ 、(13) $-COR^i$ 、(14) $-COOR^i$ 、(15) $-CONR^jR^{j'}$ 、(16) $-CONR^iCOR^{i'}$ 、(17) $-COCOOR^i$ 、(18) $-B(OR^i)_2$

[基中、 R^i 、 $R^{i'}$ 、 R^j 、 $R^{j'}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、 R^j と $R^{j'}$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、(1) $-C_{2\sim6}$ アルキレン (例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等) ー、(2) $-(C_{2\sim6}アルキレン)-O-(C_{2\sim6}アルキレン)-$ 、(3) $-(C_{2\sim6}アルキレン)-S-(C_{2\sim6}アルキレン)-$ 、(4) $-(C_{2\sim6}アルキレン)-NRN_2-(C_{2\sim6}アルキレン)-$ (基中、 RN_2 は前記と同じ意味を表わす。)を表わす。]

ここで、 R^i 、 $R^{i'}$ 、 R^j 、 $R^{j'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状の $C_{1\sim8}$ 炭化水素基」と同じ意味を表わし、 R^i 、 $R^{i'}$ 、 R^j 、 $R^{j'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環、下記第七群から選択される置換基が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

<第七群>

(1) ハロゲン原子、(2) $-OR^k$ 、(3) $-SR^k$ 、(4) $-NR^mR^{m'}$ 、(5) $-COOR^k$ 、(6) $-CONR^mR^{m'}$ 、(7) $-NR^kCOR^{k'}$ 、(8) $-NR^kSO_2R^{k'}$ 、(9) $-N(SO_2R^k)_2$

[基中、 R^k 、 $R^{k'}$ 、 R^m 、 $R^{m'}$ は、前記 R^i 、 $R^{i'}$ 、 R^j 、 $R^{j'}$ と同じ意味を表わす。ただし、 R^k 、 $R^{k'}$ 、 R^m 、 $R^{m'}$ は、本群（第七群）から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。]

本明細書中、「置換基を有していてもよい 3～8 員の単環式炭素環または複素環」における「3～8 員の単環式炭素環または複素環」としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよい C 3～8 の単環式炭素環アリール、または 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環等が挙げられる。

【0067】

該「一部または全部が飽和されていてもよい C 3～8 の単環式炭素環アリール」としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン等が挙げられる。また、該「1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複素環アリール」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン等が挙げられる。該「1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複素環アリール」のうち、その一部または全部が飽和されている複素環としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン

、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

【0068】

該「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「3～8員の単環式炭素環または複素環」として好ましくは、5～6員の環状基であり、より好ましくは、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、

チオフェン、ピロール、チアゾール、イミダゾールであり、特に好ましくは、ベンゼンである。

【0069】

本明細書中、「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「置換基」としては、例えばC1～8アルキル基、前記第一群から選択される置換基、下記第八群から選択される置換基等が挙げられる。

<第八群>

(1) $-OR^n$ 、(2) $-NR^OR^{O'}$ 、(3) $-COOR^n$ 、(4) $-SR^n$ 、(5) $-CONR^OR^{O'}$

[基中、 R^n 、 R^O 、 $R^{O'}$ はそれぞれ独立して水素原子、フェニル基またはフェニル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基を表わすか、 R^O と $R^{O'}$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、(1) $-C_{2\sim6}$ アルキレン-、(2) $-(C_{2\sim6}$ アルキレン) $-O-(C_{2\sim6}$ アルキレン)-、(3) $-(C_{2\sim6}$ アルキレン) $-S-(C_{2\sim6}$ アルキレン)-、(4) $-(C_{2\sim6}$ アルキレン) $-N(R^N)_2-(C_{2\sim6}$ アルキレン)- (基中、 R^{N2} は、前記と同じ意味を表わす。)を表わす。]

本明細書中、 R^1 で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としての「置換基を有していてもよい環状基」は、前記 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 $R^{b'}$ 、 R^{N1} で示される「置換基を有していてもよい環状基(環1)」と同じ意味を表わす。

【0070】

また、本明細書中、 R^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」は、前記 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 $R^{b'}$ 、 R^{N1} で示される「置換基を有していてもよい環状基(環1)」と同じ意味を表わす。

【0071】

本明細書中、環Aは置換基を有していてもよい5～8員の環状基を表わし、該「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。具体的には、後記する $R^2\sim R^5$ で示される基やオキシ基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～8個置換していてもよい。また、環Aはさらに、後記する環Bと縮合していてもよい

【0072】

本明細書中、環Aで示される「置換基を有していてもよい5～8員の環状基」における「環状基」としては、例えば炭素環、および複素環等が挙げられる。

【0073】

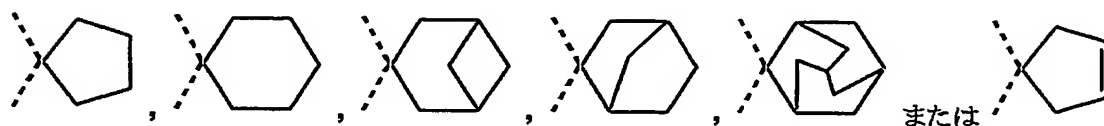
該炭素環としては、例えば一部または全部が飽和されたC5～8の単環式炭素環アリール等が挙げられる。該「一部または全部が飽和されたC5～8の単環式炭素環アリール」としては、例えばシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等が挙げられる。また、該「一部または全部が飽和されたC5～8の単環式炭素環アリール」には架橋した炭素環も含まれ、例えばビスシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、アダマンタン等が挙げられる。

【0074】

該炭素環として好ましくは、一部または全部が飽和されたC5～6の単環式炭素環アリールであり、具体的には、例えば、

【0075】

【化24】



【0076】

等が挙げられる。

【0077】

一方、該複素環としては、例えば窒素原子を少なくとも1個含む「含窒素複素環」と窒素原子を含まない「非含窒素複素環」等が挙げられる。

【0078】

該「含窒素複素環」としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含み、所望

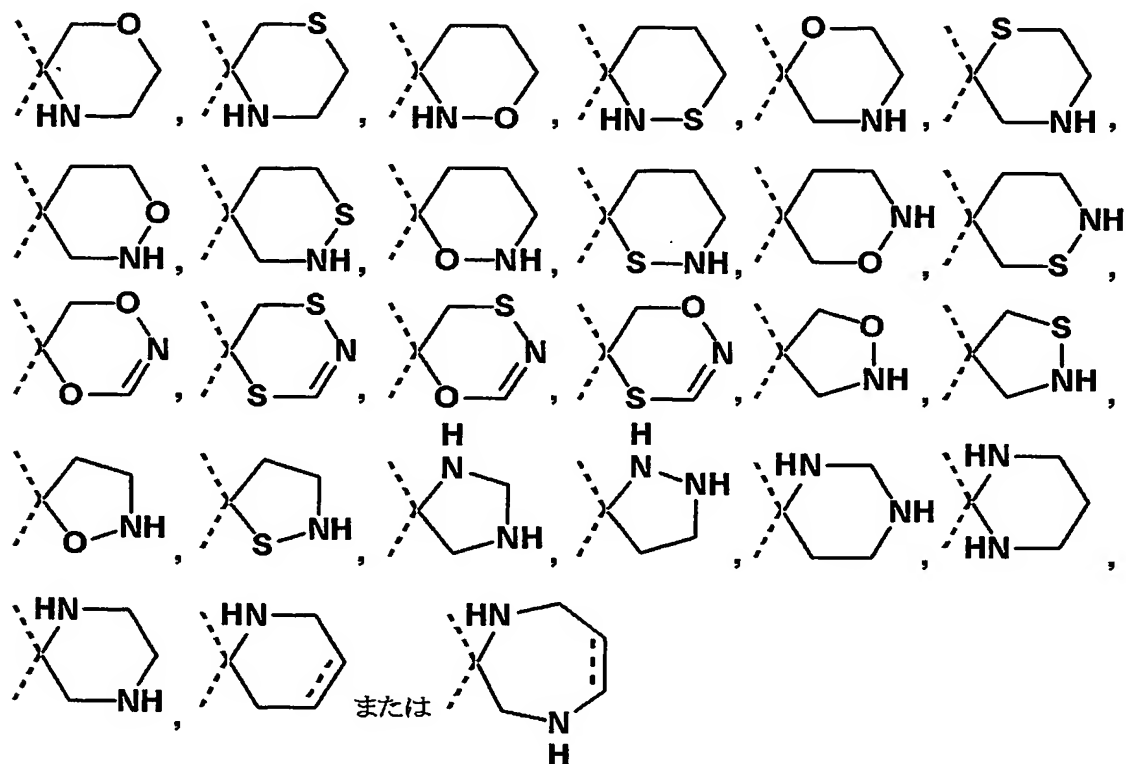
によってさらに窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～8 員の単環式複素環アリアルルのうち、一部または全部が飽和されている複素環等が挙げられる。該「少なくとも 1 個の窒素原子を含み、所望によってさらに窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～8 員の単環式複素環アリアルルのうち、一部または全部飽和されている複素環」としては、例えばピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサジナン、チアジナン、ジオキサジン等が挙げられる。

【0079】

該「含窒素複素環」として好ましくは、1～2個の窒素原子を含み、さらに1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環アリアルルのうち、一部または全部が飽和されたものであり、具体的には、例えば、

【0080】

【化25】



【0081】

等が挙げられる。

【0082】

一方、「非含窒素複素環」としては、例えば酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～8員の単環式複素環アリアルルのうち、一部または全部が飽和されている複素環等が挙げられる。該「酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～8員の単環式複素環アリアルルのうち、一部または全部飽和されている複素環」としては、例えばジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、

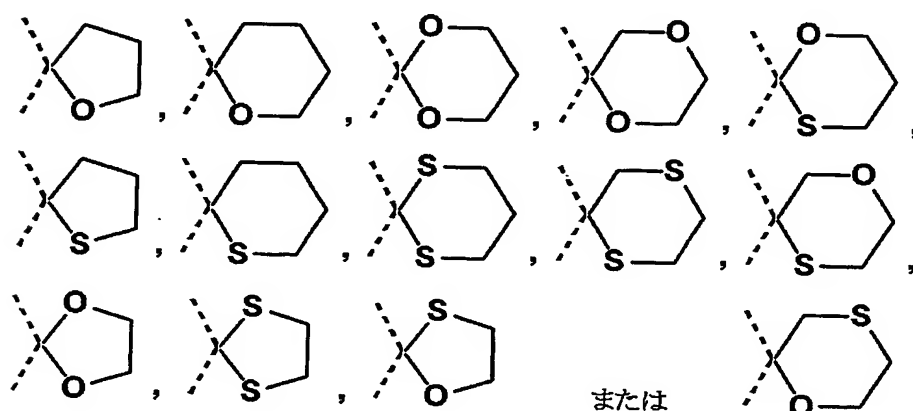
ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、オキサチオラン等が挙げられる。

【0083】

該「非含窒素複素環」として好ましくは、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環アリアルルのうち、一部または全部飽和されたものであり、具体的には、例えば、

【0084】

【化26】



【0085】

等が挙げられる。

【0086】

環Aとして好ましくは、置換基を有していてもよい5～8員の複素環であり、より好ましくは置換基を有していてもよい5～8員の含窒素複素環であり、特に好ましくは置換基を有していてもよい5～7員の含窒素複素環である。

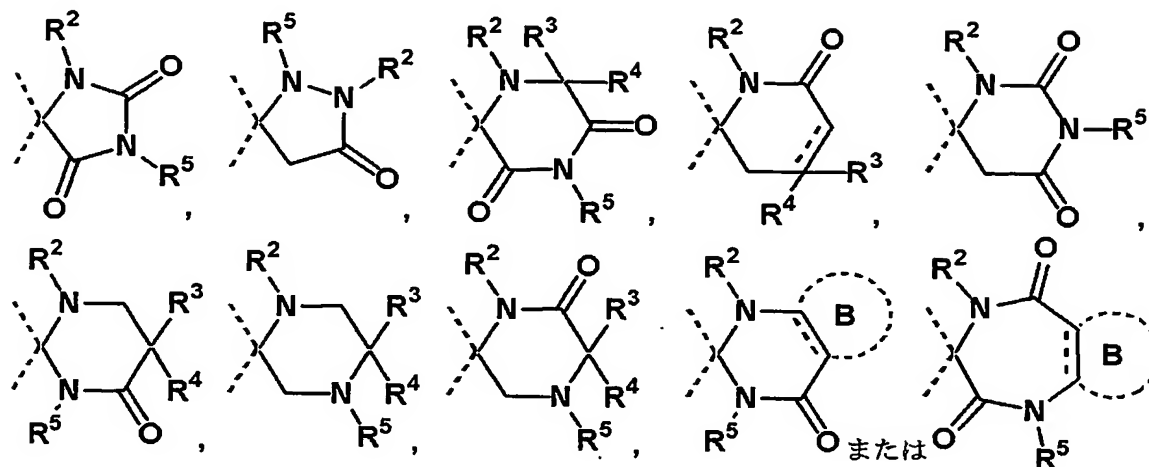
【0087】

該「置換基を有していてもよい5～7員の含窒素複素環」として好ましくは、置換基を有していてもよい、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、パーヒドロピリミジン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、環Bと縮合したテトラヒドロピリジン、環Bと縮合したパーヒドロピリミジン、環Bと縮合したテトラヒドロジアゼピン、環Bと縮

合したパーヒドロジアゼピンであり、より好ましくは、

【0088】

【化27】



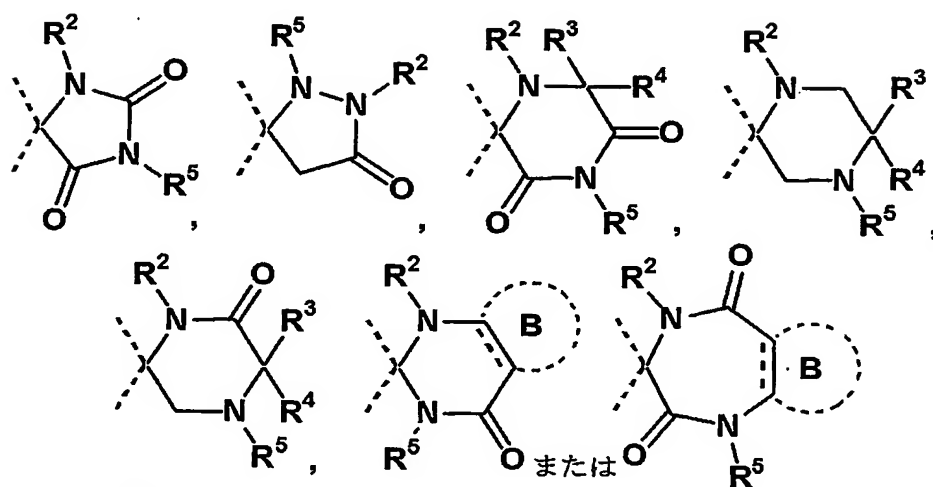
【0089】

[式中、全ての記号は後記と同じ意味を表わす。]

であり、特に好ましくは、

【0090】

【化28】



【0091】

[式中、全ての記号は後記と同じ意味を表わす。]

である。

【0092】

本明細書中、R²～R⁵で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水

素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表わし、該「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、前記第一群から選択される置換基、前記第二群から選択される置換基、または置換基を有していてもよい環状基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。ここで、置換基としての「置換基を有していてもよい環状基」は、前記R^a、R^{a'}、R^b、R^{b'}、R^{N1}で示される「置換基を有していてもよい環状基（環1）」と同じ意味を表わす。

【0093】

R²～R⁵で示される該「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」として好ましくは、炭素数1～5の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ブチニル、2-ブチニル基であり、特に好ましくは、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基である。

【0094】

本明細書中、R²～R⁵で示される、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基は、前記第二群に挙げられた、-OR^a、-COOR^a、-CONR^bR^{b'} [基中の記号は前記と同じ意味を表わす。]と同じ意味を表わす。

【0095】

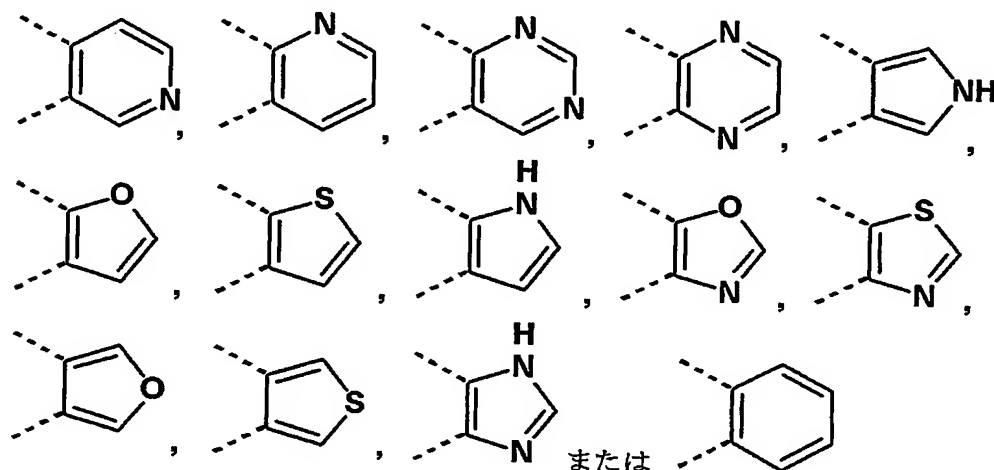
本明細書中、環Bは「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」を表わし、該「3～8員の単環式炭素環または複素環」は、前記Rⁱ、R^{i'}、R^j、R^{j'}で示される「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「3～8員の単環式炭素環または複素環」と同じ意味を表わす。また、該「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「置換基」は、前記R¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

【0096】

環Bで示される、該「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」の「3～8員の単環式炭素環または複素環」として好ましくは、5～6員の環状基であり、さらに好ましくは、

【0097】

【化29】



【0098】

であり、特に好ましくは、ベンゼンである。

【0099】

本発明において、 $R^1 \sim R^5$ 、および環Aが表わすそれぞれの基はいずれも好ましい。特に実施例に記載されたものが好ましい。

【0100】

本発明において、 R^1 基として好ましくは、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、「置換基を有していてもよい環状基」を置換基として有していてもよい脂肪族炭化水素基である。該「置換基を有していてもよい環状基」を置換基として有していてもよい脂肪族炭化水素基として好ましくは、—(C1～6アルキル基)—(置換基を有していてもよいベンゼン)、—(C1～6アルキル基)—(置換基を有していてもよいピラゾール)、—(C1～6アルキル基)—(置換基を有していてもよいC4～6シクロアルキル)、—(C1～6アルキル基)—(置換基を有していてもよいC4～6シクロアルケニル)、—(C1～6アルキル基)—(置換基を有していてもよいチアゾール)、—(C1～6アルキル基)—(置換基を有していてもよいフラン)、—(C1～

6 アルキル基) - (置換基を有していてもよいチオフェン)、 - (C1~6 アルキル基) - (置換基を有していてもよいキノリン)、 - (C1~6 アルキル基) - (置換基を有していてもよいベンゾジオキサン)、 - (C1~6 アルキル基) - (置換基を有していてもよいジオキサインダン)、 - (C1~6 アルキル基) - (置換基を有していてもよいベンゾフラン)、 - (C1~6 アルキル基) - (置換基を有していてもよいイミダゾール)、 - (C1~6 アルキル基) - (置換基を有していてもよいイソチアゾール)、 - (C1~6 アルキル基) - (置換基を有していてもよいジヒドロピラゾール) であり、より好ましくは、 - (C1~4 アルキル) - (C4~6 シクロアルケニル) - (置換基を有していてもよい C1~6 アルキル)、 - (C1~4 アルキル) - (キノリン)、 - (C1~4 アルキル) - (ジオキサインダン)、 - (C1~4 アルキル) - (シクロプロパン)、 - (C1~4 アルキル) - (チアゾール)、 - (C1~4 アルキル) - (チオフェン)、 - (C1~4 アルキル) - (ベンゼン)、 - (C1~4 アルキル) - (フラン)、 - (C1~4 アルキル) - (ベンゾジオキサン)、 - (C1~4 アルキル) - (ベンゾフラン)、 - (C1~4 アルキル) - (シアノ基で置換されていてもよいベンゼン)、 - (C1~4 アルキル) - (ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン) - (C1~4 アルキル) - (ベンゼン) - (置換基を有していてもよい C1~4 アルキル)、 - (C1~4 アルキル) - (ベンゼン) - (置換基を有していてもよい C1~4 アルコキシ)、 - (C1~4 アルキル) - (ベンゼン) - (置換基を有していてもよいベンゼン)、 - (C1~4 アルキル) - (ベンゼン) - (置換されていてもよいアミノ基)、 - (C1~4 アルキル) - (ベンゼン) - (置換されていてもよいジヒドロキシボリル基)、 - (C1~4 アルキル) - (ベンゼン) - NHCO - (置換基を有していてもよい C1~4 アルキル基)、 - (C1~4 アルキル) - (ベンゼン) - O - (置換基を有していてもよい C1~4 アルキル) - (置換基を有していてもよいベンゼン)、 - (C1~4 アルキル) - (ベンゼン) - O - (置換基を有していてもよい C1~4 アルキル) - (置換されていてもよいアミノ基)、 - (C1~4 アルキル) - (ベンゼン) - O - (置換基を有していてもよいベンゼン)、 - (C1~4 アルキル) - (イミダゾール) - (置換基を有していてもよいベンゼン)、 - (C1

～4アルキル)－(置換基を有していてもよいジヒドロピラゾール)－(置換基を有していてもよいベンゼン)、－(C1～4アルキル)－(置換基を有していてもよいピラゾール)－(置換基を有していてもよいベンゼン)であり、特に好ましくは、1,3-チアゾール-2-イルメチル基、1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イルメチル基、2-(4-イソプロピル-ベンジル)-プロピル基、2,4,6-トリメトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、2,6-ジメトキシベンジル基、2-フェニルイミダゾール-5-イルメチル基、2-フェニルエチル基、2-ベンジルオキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-(フラン-2-イル)-2-プロペニル基、3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イルメチル基、3-シアノベンジル基、3-フェニルピラゾール-4-イルメチル基、3-フェニルプロピル基、3-フェノキシベンジル基、4-(3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピルオキシ)ベンジル基、4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)シクロヘキシー-3-エン-1-イルメチル基、4-(4-メチルスルホニルアミノ)-フェノキシベンジル基、4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジル基、4-(ジヒドロキシボリル)ベンジル基、4-(メチルカルボニルアミノ)ベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フェニルベンジル基、4-フェノキシベンジル基、4-フルオロベンジル基、6-メチル-2,2-ジメチルシクロヘキシー-1-エン-1-イルエチル基、キノリン-2-イルメチル基、ジオキサインダン-4-イルメチル基、シクロプロパン-1-イルメチル基、チオフェン-2-イルメチル基、フラン-2-イルメチル基、ベンジル基、ベンゾジオキサ-6-イルメチル基、ベンゾフラン-2-イルメチル基である。

【0101】

本発明において、R²～R⁵として好ましくは、水素原子、置換基を有していてもよい4～6員の炭素環、置換基を有していてもよいC1～6の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、水素原子、－(置換基を有していてもよいC1～6アルキル)、－(置換基を有していてもよいC2～6アルケニル)、－(置換基を有していてもよいC2～6アルキニル)、－(置換基を有していてもよいベ

ンゼン)、 $-(C1\sim6\text{アルキル})-$ (置換基を有していてもよい $C4\sim6$ シクロアルキル)、 $-(C1\sim6\text{アルキル})-$ (置換基を有していてもよいベンゼン)、 $-(C1\sim6\text{アルキル})-NHCOO-$ (置換基を有していてもよい $C1\sim6$ アルキル) $-(置換基を有していてもよいベンゼン)$ であり、特に好ましくは、水素原子、 $-(C1\sim6\text{アルキル})$ 、 $-(C2\sim6\text{アルケニル})$ 、 $-(C2\sim6\text{アルキニル})$ 、 $-(C1\sim4\text{アルキル})-COO-(C1\sim4\text{アルキル})$ 、 $-(C1\sim4\text{アルキル})-(C4\sim6\text{シクロアルキル})$ 、 $-(C1\sim4\text{アルキル})-(ベンゼン)$ 、 $-(C1\sim6\text{アルキル})-NHCOO-(C1\sim4\text{アルキル})-(ベンゼン)$ である。とりわけ、水素原子、プロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、フェニルエチル基が好ましい。

【0102】

本発明においては、好ましい基、好ましい環として上に列挙した意味の組み合わせを含む式(I)の化合物が好ましい。

【0103】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0104】

【塩】

本発明において示される化合物の塩には、すべての薬理学的に許容される塩が包含される。例えば、一般的な塩、酸付加塩等が挙げられる。

【0105】

一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換することができる。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム

、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

【0106】

一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換することができる。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0107】

また、一般式(I)で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

【0108】

一般式(I)で示される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩が挙げられる。

【0109】

一般式(I)で示される化合物の四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、R⁰基によって四級化されたものを表わす。

【0110】

R⁰基は、C₁~8アルキル基、フェニル基によって置換されたC₁~8アルキル基を表わす。

【0111】

一般式(I)で示される化合物のN-オキシドとは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

【0112】

【本発明化合物の製造方法】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下に示す (A) ~ (D) の方法、これらに準ずる方法、国際公開第 02/74770 号パンフレットに記載の方法と同様の方法、実施例に記載した方法、または公知の方法によって製造することができる。また、これらの方法によって得られた化合物は公知の方法によって N-オキシドまたは四級アンモニウム塩に変換することが可能である。なお、以下の各製造法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式 (I) の塩として記載したものが用いられる。

(A) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 R^1 が水素原子を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-1)

【0113】

【化 30】



【0114】

(式中、 R^{1-1} は R^1 と同じ意味を表わす。ただし R^{1-1} は水素原子を表わさないものとし、 N^1 は窒素原子を表わす。)

で示される化合物は、例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 R^1 が水素原子を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2)

【0115】

【化 31】



【0116】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

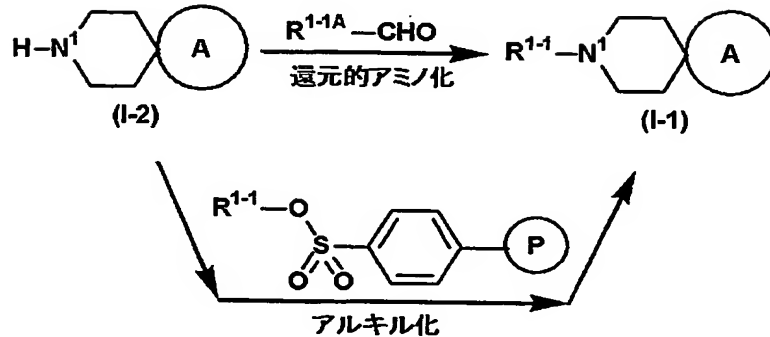
で示される化合物を用いて以下の反応工程式 (I) に記載の方法によって製造することができる。また、この反応以外にも国際公開第 02/74770 号パンフレットに詳述された方法、または公知の方法を駆使することによって製造するこ

とができる。

【0117】

【化32】

反応工程式(I)



【0118】

[反応工程式中、R¹⁻¹Aは置換基を有していてもよいC₁～C₁₇の脂肪族炭化水素基を表わし、記号

【0119】

【化33】



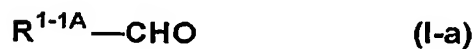
【0120】

はポリスチレン樹脂（例えば1～10%ジビニルベンゼン共重合体等）を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

一般式 (I-1) で示される化合物のうち、R¹⁻¹が置換基を有していてもよいC₁～C₁₈の脂肪族炭化水素基であり、かつR¹⁻¹がN¹原子と結合する場合-CH₂-を介して結合する化合物は、一般式 (I-2) で示される化合物と、一般式 (I-a)

【0121】

【化34】



【0122】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

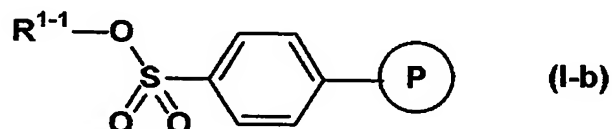
で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

【0123】

この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、N，N-ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

【0124】

また、一般式（I-1）で示される化合物は、一般式（I-2）で示される化合物と、一般式（I-b）



【0125】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアルキル化反応に付すことによっても製造することができる。

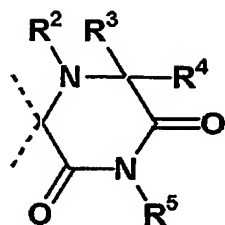
【0126】

このアルキル化反応は公知であり、有機溶媒（例えばアセトニトリル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、N，N-ジメチルホルムアミドおよびこれらの混合物等）中、塩基（例えばN，N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等）の存在下、例えば0～80℃の温度で行なわれる。

(B) 一般式（I-1）で示される本発明化合物のうち、R¹⁻¹がアミノ保護基を表わし、かつ環Aが、

【0127】

【化 3 5】



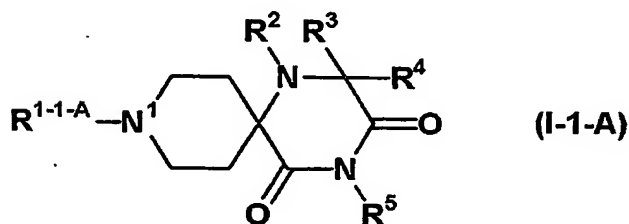
【0128】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A)

【0129】

【化 3 6】



【0130】

(式中、R^{1-1-A}はアミノ保護基を表わし、他の全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下の反応工程式 (I I) に記載の方法によって製造することができる。

【0131】

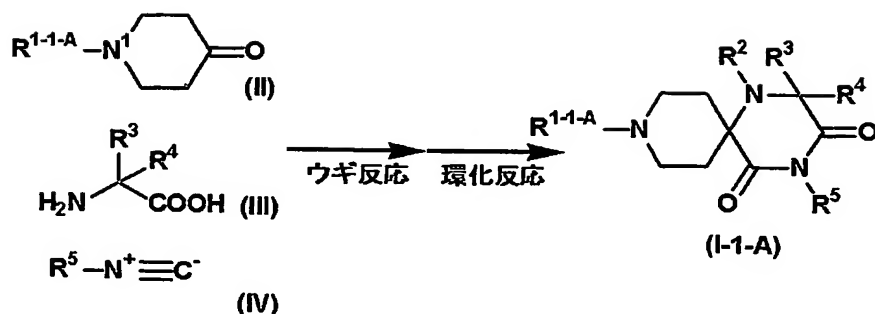
アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。

【0132】

アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greeneら, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

【0133】

【化 3 7】

反応工程式(II)

【0134】

[反応工程式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。]

このウギ (Ugi) 反応は公知であり、有機溶媒 (例えばメタノール等) 中、 $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

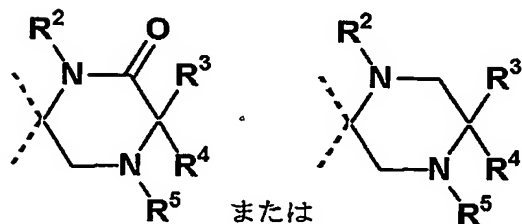
【0135】

また、この環化反応は公知であり、有機溶媒 (例えばジクロロエタン、トルエン、酢酸エチルおよびこれらの混合物等) 中、三級アミン (例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等) または酸 (例えば酢酸、トリフルオロ酢酸等) を用いて、または用いないで $60 \sim 120^{\circ}\text{C}$ に加熱することにより行なわれる。

(C) 一般式 (I) で示される化合物のうち、環 A が

【0136】

【化 3 8】



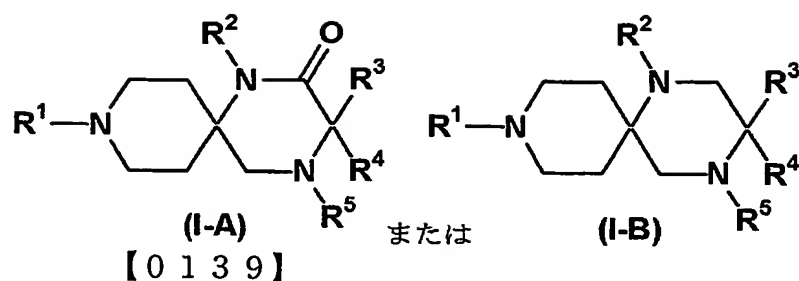
【0137】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-A)、(I-B)

【0138】

【化39】



は、国際公開第02/74770号パンフレットに記載の方法によって製造された化合物を用いて、還元反応を行うことによって製造することができる。

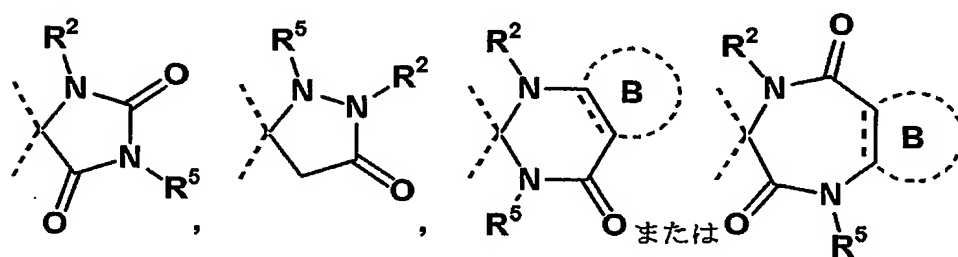
【0140】

この還元反応は公知であり、有機溶媒（例えばジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、テトラヒドロフランおよびこれらの混合物等）中、酸（例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、三フッ化ホウ素エチルエーテル錯体等）の存在下または非存在下、還元剤（例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、ボラン-テトラヒドロフラン錯体等）を用いて、 $-78 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

(D) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 R^1 がアミノ保護基を表わし、かつ環Aが、

【0141】

【化40】



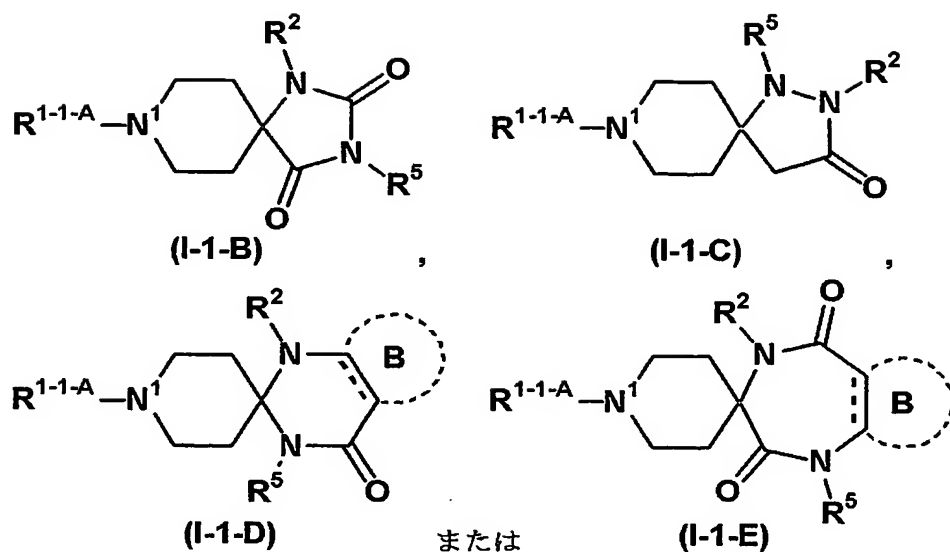
【0142】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-B) ~ (I-1-E)

【0143】

【化 4 1】



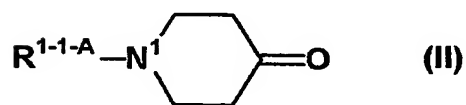
【0144】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (I I)

【0145】

【化 4 2】



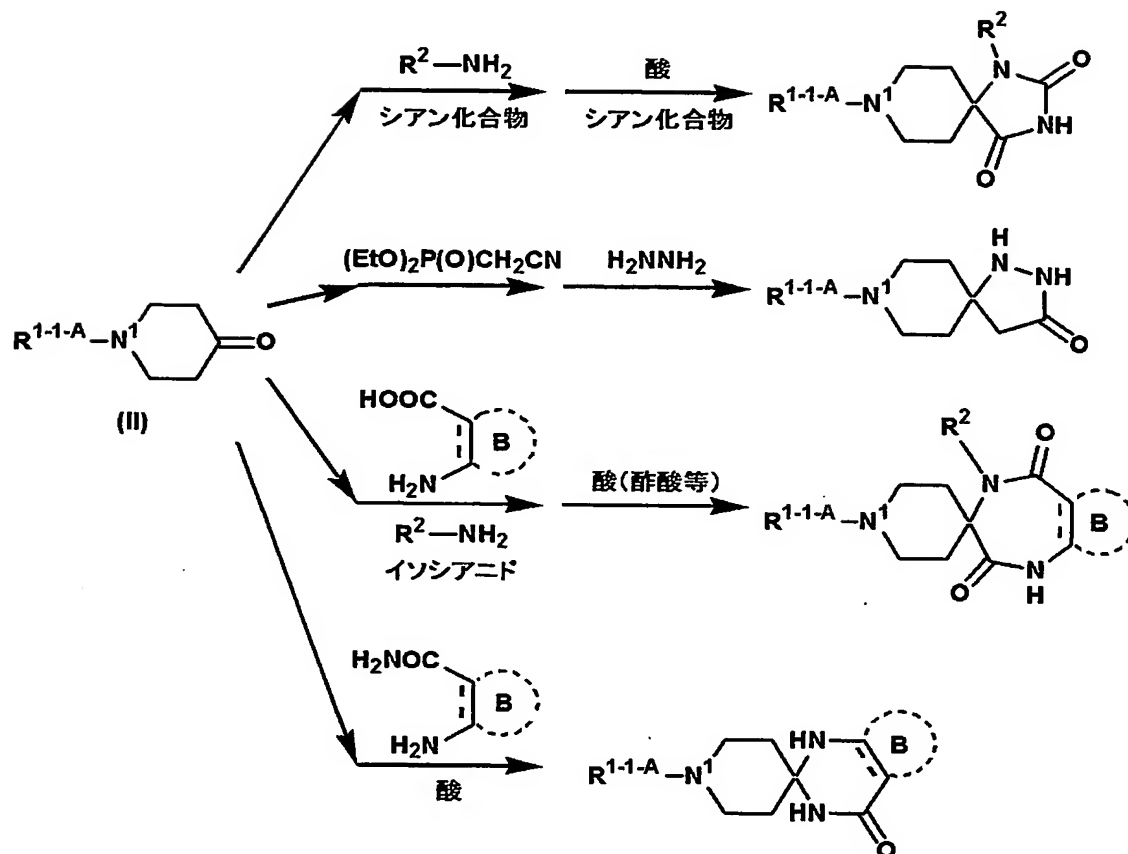
【0146】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を以下の反応工程式 (I I I) に例示した A 環形成反応に付すか、および／または公知の技術を駆使することにより製造することができる。

【0147】

【化 4 3】

反応工程式(III)

【0148】

[反応工程式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。]

反応工程式 (II) および (III) において出発原料として用いた一般式 (I) で示される化合物は、公知であるか、あるいは公知の方法によって容易に製造することができる。

【0149】

また、一般式 (I-2) で示される本発明化合物は、前記した (B) または (D) の反応によって得られた化合物をアミノ保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。。

【0150】

このアミノ基の脱保護反応は公知であり、例えば、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応、

- (2) 酸性条件下での脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

【0151】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応（例えば、トリフルオロアセチル基等）は、例えば、有機溶媒（例えばメタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（例えば水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応（例えば、t-ブトキシカルボニル基等）は、例えば、有機溶媒（例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、または無機酸（例えば塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（例えば臭化水素/酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応（例えば、ベンジル基、ベンジロキシカルボニル基、アリロキシカルボニル基等）は、例えば、溶媒（例えばエーテル系（例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えばメタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えばベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えばアセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えばアセトニトリル等）、アミド系（例えばジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（例えばパラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等）中、トラップ試薬（例えば

水素化トリブチルスズ、ジメドン等) および/または有機酸(酢酸等)の存在下、金属錯体(例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)錯体等)を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

【0152】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0153】

【薬理活性】

実施例記載以外の薬理試験として、例えば、以下に示す方法がある。以下に示す方法により本発明化合物のケモカイン受容体拮抗作用を証明することができる。

【0154】

HIVがCD4陽性細胞上の受容体であるCXCR4、あるいはCCR5に結合することを阻害する化合物のスクリーニングをするためには、HIVウイルスを用いたアッセイ系で行うことがより直接的な手法である。しかし、HIVウイルスを大量スクリーニングに使用することは、その取り扱いの難しさから実用的ではない。一方、マクロファージ指向性(R5)HIV-1とRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β が共にCCR5に結合することから、HIV側とRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 側双方のCCR5結合部位、並びにCCR5側のRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β およびHIV結合部位には、何らかの共通する特徴があるものと予測し得る。したがって、既存の抗AIDS薬(逆転写阻害剤やプロテアーゼ阻害)と異なる作用機序であるHIVウイルスの細胞への吸着を阻害する化合物を発見するため、HIVの代わりにCCR5の内因性リガンドであるRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β を用いたアッセイ系が利用可能である。

【0155】

具体的には、RANTESとCCR5の結合を阻害する化合物をスクリーニングする系として、例えば、CCR5はG蛋白共役7回膜貫通型受容体であることから、RANTESがCCR5を介して誘導するカルシウム(Ca)イオンの、一過性上昇に対する効果を測定する系が実施可能である。T細胞指向性(X4)HIVと、SDF-1が共にCXCR4に結合することから、同様な考え方が可能である。

【0156】

【毒性】

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

【0157】

【医薬品への適用】

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式(I)で示される本発明化合物は、CCR5拮抗作用を有するので、例えば、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、またはHIV感染(例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウイルス感染(後天性免疫不全症候群等)、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等)の予防および/または治療に有用である。

【0158】

一般式(I)で示される本発明化合物、その薬理学的に許容される塩、酸付加塩、またはその水和物を前記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0159】

一般式(I)で示される本発明化合物は、安全で低毒性であるので、例えばヒトや哺乳動物(例えばラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サル等)に対して投与することができる。

【0160】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0161】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0162】

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

【0163】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0164】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0165】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0166】

非経口投与のための注射剤としては、すべての注射剤を含み、点滴剤をも包含する。例えば、筋肉への注射剤、皮下への注射剤、皮内への注射剤、動脈内への注射剤、静脈内への注射剤、腹腔内への注射剤、脊髄腔への注射剤、静脈内への点滴剤等を含む。

【0167】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0168】

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および膈内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0169】

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのよう

な安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【0170】

本発明の一般式 (I) で表される化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの薬理学的に許容される塩は、他の薬剤、例えば、HIV感染の予防および／または治療剤（特に、AIDSの予防および／または治療剤）と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、溶解補助剤、希釈剤等と混合して製剤化し、HIV感染の予防および／または治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。

【0171】

本発明の一般式 (I) で表される化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの薬理学的に許容される塩は、他のHIV感染の予防および／または治療剤（特に、AIDSの予防および／または治療剤）に対して耐性を獲得したHIV-1に対して感染阻害作用を有する。従って、他のHIV感染の予防および／または治療剤が効果を示さなくなったHIV感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染しているHIV-1株が耐性を獲得したHIV感染の予防および／または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

【0172】

一般式 (I) で示される化合物またはその塩は、

- 1) 該化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) 該化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
および／または
- 3) 該化合物の副作用の低減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0173】

また、併用する他の薬剤の、(1) 予防および／または治療効果の補完および／または増強、(2) 動態・吸収改善、投与量の低減、および／または(3) 副作用の低減のために本発明化合物を組み合わせ、併用剤として投与してもよい。

【0174】

一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式(I)で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式(I)で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

【0175】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式(I)で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

【0176】

本発明は一般式(I)で表される化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの薬理学的に許容される塩とHIV感染を阻害しない薬物を組み合わせ、単剤よりもHIV感染の予防および／または治療効果を増強するものを含む。

【0177】

本発明の一般式(I)で表される化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの薬理学的に許容される塩と組み合わせて用いられる他のHIV感染の予防および／または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ケモカイン拮抗剤(例えば、CCR2拮抗剤、CCR3拮抗剤、CCR4拮抗剤、CCR5拮抗剤、CXCR4拮抗剤等)、フュージョン阻害剤、HIV-1の表面抗原に対する抗体、HIV-1のワクチン等が挙

げられる。

【0178】

逆転写酵素阻害剤として、具体的には、(1) 核酸系逆転写酵素阻害剤のジドブジン (商品名: レトロビル)、ジダノシン (商品名: ヴァイデックス)、ザルシタビン (商品名: ハイビッド)、スタブジン (商品名: ゼリット)、ラミブジン (商品名: エピビル)、アバカビル (商品名: ザイアジェン)、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン (商品名: コビラシル)、PM PA (商品名: テノフォビル) 等、(2) 非核酸系逆転写酵素阻害剤のネビラピン (商品名: ビラミューン)、デラビルジン (商品名: レスクリプター)、エファビレンツ (商品名: サスティバ、ストックリン)、カプラヴィリン (AG1549) 等が挙げられる。

【0179】

プロテアーゼ阻害剤として、具体的には、インジナビル (商品名: クリキシバン)、リトナビル (商品名: ノービア)、ネルフィナビル (商品名: ビラセプト)、サキナビル (商品名: インビラーゼ、フォートベース)、アンプリナビル (商品名: エジネラーゼ)、ロピナビル (商品名: カレトラ)、ティプラナビル等が挙げられる。

【0180】

ケモカイン拮抗剤としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

【0181】

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、SDF-1 α 、SDF-1 β 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン (Eotaxin)、MDC等が挙げられる。

【0182】

内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、Met-SDF-1 α 、Met-SDF-1 β 等が挙げられる。

【0183】

ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、P r o - 1 4 0 等が挙げられる。

【 0 1 8 4 】

C C R 2 拮抗剤としては、具体的には、W099/07351号、W099/40913号、W000/46195号、W000/46196号、W000/46197号、W000/46198号、W000/46199号、W000/69432号、W000/69815号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803(2000)に記載された化合物等が挙げられる。

【 0 1 8 5 】

C C R 3 拮抗剤としては、具体的には、DE19837386号、W099/55324号、W099/55330号、W000/04003号、W000/27800号、W000/27835号、W000/27843号、W000/29377号、W000/31032号、W000/31033号、W000/34278号、W000/35449号、W000/35451号、W000/35452号、W000/35453号、W000/35454号、W000/35876号、W000/35877号、W000/41685号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/53172号、W000/53600号、W000/58305号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/62814号、W000/73327号またはW001/09088号に記載された化合物等が挙げられる。

【 0 1 8 6 】

C C R 5 拮抗剤としては、具体的には、W099/17773号、W099/32100号、W000/06085号、W000/06146号、W000/10965号、W000/06153号、W000/21916号、W000/37455号、EP1013276号、W000/38680号、W000/39125号、W000/40239号、W000/42045号、W000/53175号、W000/42852号、W000/66551号、W000/66558号、W000/66559号、W000/66141号、W000/68203号、JP2000309598号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/56729号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/76933号、W098/25605号、W099/04794号、W099/38514号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803(2000)に記載された化合物等が挙げられる。

【 0 1 8 7 】

C X C R 4 拮抗剤としては、具体的には、AMD-3100、T-22、KRH-1120またはW000/66112号に記載された化合物等が挙げられる。

【0188】

フュージョン阻害剤としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-1249等が挙げられる。

【0189】

以上の併用薬剤は例であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0190】

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジドブジン：100mg カプセル、1回200mg、1日3回；

300mg 錠剤、1回300mg、1日2回；

ジダノシン：25～200mg 錠剤、1回125～200mg、1日2回；

ザルシタビン：0.375mg～0.75mg 錠剤、1回0.75mg、1日3回；

スタブジン：15～40mg カプセル、1回30～40mg、1日2回；

ラミブジン：150mg 錠剤、1回150mg、1日2回；

アバカビル：300mg 錠剤、1回300mg、1日2回；

ネビラピン：200mg 錠剤、1回200mg、14日間1日1回、その後1日2回；

デラビルジン：100mg 錠剤、1回400mg、1日3回；

エファビレンツ：50～200mg カプセル、1回600mg、1日1回；

インジナビル：200～400mg カプセル、1回800mg、1日3回；

リトナビル：100mg カプセル、1回600mg、1日2回；

ネルフィナビル：250mg 錠剤、1回750mg、1日3回；

サキナビル：200mg カプセル、1回1、200mg、1日3回；

アンプレナビル：50～150mg 錠剤、1回1、200mg、1日2回。

【0191】

【実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0192】

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

【0193】

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0194】

HPLCの測定条件は、特に記載がない限り、以下の条件で測定を行った。

【0195】

使用したカラム: Xterra™ MS C18 5 μ m、4.6 x 50mm I.D.

使用した流速: 3 ml/min

使用した溶媒

A液: 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液: 0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

測定開始後0.5分間はA液とB液の混合比を95/5に固定した。その後2.5分間でA液とB液の混合比を0/100に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を0/100に固定した。その後0.01分間でA液とB液の混合比を95/5に直線的に変えた。

参考例 1

N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドン

4-ピペリドン塩酸塩・一水和物 (15.3 g) を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) に溶解し、0℃で塩化ベンジルオキシカルボニル (20.4 g) を加え、1時間攪拌した。反応混合物を 2 N 塩酸で中和し、水層を酢酸エチル (3回) で抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (23.3 g) を得た。

TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) ;

NMR(CDCl₃): δ 2.46(t, J = 6.3 Hz, 4H), 5.18(s, 2H)。

参考例 2

N-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノ-4-(1-ブチルアミノ)ピペリジン・塩酸塩

参考例 1 で製造した化合物 (5.0 g) とブチルアミン・塩酸塩 (2.34 g) の 50% メタノール水溶液 (10 mL) を 0℃ で 15 分間攪拌し、シアン化カリウム (1.40 g) 水 (4 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、ジエチルエーテル (20 mL) および水 (15 mL) を加え、分液した。水層をジエチルエーテルで 3 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣に 4 N-塩化水素・酢酸エチル溶液を加えて濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (6.07 g) を得た。

TLC: Rf 0.71 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 1.01(t, J = 7.4 Hz, 3H), 5.14(s, 2H)。

参考例 3

1-ブチル-8-ベンジルオキシカルボニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

参考例 2 で製造した化合物 (2.0 g) の酢酸 (5 mL) 溶液に、シアン酸カリウム (922 mg) 水 (2 mL) 溶液を室温に加え、50℃ で 1 時間攪拌し、氷冷水 (10 mL) に加えた。水層を酢酸エチル (3 回) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣に 3 N 塩酸 (5 mL) を加え、50℃ で 20 分攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (3 回) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 1:0 → 20:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.6 g) を得た。

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム: メタノール = 10:1) ;

Mass: FAB(Pos.) m/z 360(M+H)⁺, 316, 254, 224, 91;

NMR(CDCl₃): δ 3.79(t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.15(s, 2H)。

参考例 4

1-ブチル-3-イソブチル-8-ベンジルオキシカルボニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

参考例 3 で製造した化合物 (600 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、炭酸カリウム (531 mg) および 1-ブロモ-2-メチルプロパン (686 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を 2 N クエン酸水溶液で

中和し、水層を酢酸エチル：n-ヘキサン＝4：1の混合溶媒で抽出した。合わせた有機層を、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1→1：1）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（658mg）を得た。

TLC：Rf 0.62（n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

Mass：ACPI(Pos.) m/z 416(M+H)⁺, 372, 282；

NMR(CDCl₃)：δ 0.89(d, J = 6.9 Hz, 6H), 3.14(t, J = 7.5 Hz, 2H)。

実施例 1

1-ブチル-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

参考例 4 で製造した化合物（650mg）のメタノール（3mL）溶液をアルゴン置換し、10%パラジウム・炭素（65mg）を加えた。反応混合物を水素置換し、室温で2時間攪拌後、ろ過し、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物（429mg）を得た。

TLC：Rf 0.71（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝80：20：1）；

Mass：ACPI(Pos.) m/z 282(M+H)⁺；

NMR(CDCl₃)：δ 0.88(d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.94(t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.34(dq, J = 7.5, 7.2 Hz, 2H), 1.62(m, 4H), 1.91(m, 2H), 2.07(sept., J = 7.2 Hz, 1H), 3.06(m, 2H), 3.22(t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.29(d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.42(m, 2H)。

実施例 2

1-ブチル-3-イソブチル-8-(4-フェノキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

実施例 1 で製造した化合物（28.1mg）の1%酢酸・N, N-ジメチルホルムアミド（0.5mL）溶液に、4-フェノキシベンズアルデヒド（21.8mg）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（25.4mg）を順次加え、室温で8時間攪拌し、10%酢酸・メタノール溶液（2mL）を加えた。反応混合物を、予

めメタノール (2mL×2回)、水 (2mL×2回)、メタノール (2mL×2回) で順次洗浄したスルホン酸樹脂 (Bondesil SCX 40 μ m, Valian社製, 製品番号 1221-3029, 0.6mmol/g) (1.2g) に加えた。樹脂をメタノール (2mL×3回) で洗浄し、反応混合物を 10% トリエチルアミン・メタノール溶液 (2mL×3回) で溶出し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=100:1→25:1) で精製し、4N塩化水素・酢酸エチル溶液に溶解後、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (16mg) を得た。

TLC: Rf 0.77 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.52(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.15(m, 1H), 7.04(m, 4H), 4.37(s, 2H), 3.70(dt, J=3.0, 12.6Hz, 2H), 3.41(m, 2H), 3.25(m, 2H), 2.40(dt, J=5.1, 13.5Hz, 2H), 2.03(m, 4H), 1.62(m, 2H), 1.35(m, 3H), 0.96(t, J=7.2Hz, 3H), 0.88(d, J=6.9Hz, 6H)。

実施例 2 (1) ~ 2 (3)

4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下に示した化合物を得た。

実施例 2 (1)

1-ブチル-8-[(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

TLC: Rf 0.57 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.58-7.44(m, 5H), 2.39(s, 3H)。

実施例 2 (2)

1-ブチル-8-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルメチル)-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール=20:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 4.27(s, 2H), 4.26(s, 4H)。

実施例 2 (3)

1-ブチル-3-イソブチル-8-[(2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン・二塩酸塩

TLC: Rf 0.16 (クロロホルム:メタノール=20:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 8.00(m, 3H) 4.62(s, 2H)。

実施例 3

1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-8-(4-フェノキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン・塩酸塩

1-ブロモ-2-メチルプロパンの代わりに相当するブロモメチルシクロヘキサンを用いて、参考例 4 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.69 (クロロホルム:メタノール=20:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.54(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.18(m, 1H), 7.05(m, 4H), 4.37(s, 2H), 3.69(m, 2H), 3.51(m, 2H), 3.25(m, 4H), 2.39(dt, J=3.9, 14.4Hz, 2H), 1.98(m, 2H), 1.74-1.58(m, 8H), 1.33(m, 2H), 1.21(m, 3H), 0.96(m, 5H)。

実施例 3 (1)

1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-8-[(3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン・塩酸塩

4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりに 3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドを用いて、実施例 3 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール=20:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 2.42(s, 3H), 2.01(m, 2H)。

実施例 4

1,3,8-トリペンジル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン・塩酸塩

ブチルアミン・塩酸塩の代わりにベンジルアミン・塩酸塩、1-ブロモ-2-

メチルプロパンの代わりにブロモメチルベンゼン、4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いて、参考例2→参考例3→参考例4→実施例1→実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.63 (クロロホルム: メタノール=20:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.48(m, 5H), 4.71(s, 2H)。

実施例 4 (1) ~ 4 (5)

ベンジルアミン・塩酸塩かまたは1-フェニル-2-アミノエタン・塩酸塩、ブロモメチルベンゼンかまたは相当するハロゲン化物、ベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例4と同様の操作をし、以下に示した化合物を得た。

実施例 4 (1)

1, 3-ジベンジル-8-[3-(メチルチオ)プロピル]-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

TLC: Rf 0.19 (クロロホルム: メタノール=20:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 2.57(t, J=7.2Hz, 2H), 2.10(s, 3H)。

実施例 4 (2)

3-ベンジル-8-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンジル}-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン・二塩酸塩

TLC: Rf 0.55 (クロロホルム: メタノール: トリエチルアミン=9:1:0.5) ;

NMR(CD₃OD): δ 4.14(t, J=5.7Hz, 2H), 2.94(s, 6H)。

実施例 4 (3)

3-(シクロヘキシルメチル)-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 6.31(s, 2H), 3.89(s, 6H)。

実施例 4 (4)

3-(シクロブチルメチル)-1-(2-フェニルエチル)-8-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン・塩酸塩

TLC: Rf 0.57 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 3.89(s, 6H), 2.98(t, J=7.2Hz, 2H)。

実施例 4 (5)

3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン・塩酸塩

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 3.89(s, 6H), 0.91(d, J=6.6Hz, 6H)。

実施例 5

1-ブチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

参考例 4 で製造された化合物の代わりに、参考例 3 で製造された化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:20:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 0.94(t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.23-1.48(m, 4H), 1.65-2.01(m, 4H), 3.13(m, 2H), 3.45(m, 2H), 4.10(m, 2H), 8.06(m, 1H)。

実施例 6

1-ブチル-8-(4-フェノキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン・塩酸塩

実施例 1 で製造された化合物の代わりに、実施例 5 で製造された化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.59 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.56-7.37(m, 4H), 7.18(m, 1H), 7.04(m, 4H), 4.38(s, 2H), 3.70(m, 1H), 3.34(m, 1H), 3.21(m, 4H), 2.37(dt, J=4.5, 13.8Hz, 2H), 2.08(d, J=15.0Hz, 2H), 1.60(m, 2H), 1.35(m, 2H), 0.95(t, J=7.5Hz, 3H)。

実施例 6 (1)

1-ブチル-8-[(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりに、3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドを用いて、実施例6と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.58 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 4.38(s, 2H), 2.45(s, 3H)。

実施例 7

ベンジル 4-[3-(4-{[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} ブチル)-1-ブチル-2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカー 8-イル] ブチルカルバメート・塩酸塩

実施例5で製造された化合物 (150mg) のアセトン (3mL) 溶液に、炭酸カリウム (142mg)、4-ベンジルオキシカルボニルアミノブタノールメタンスルホネート (595mg) を順次加え、60℃で5時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水 (5mL) およびジクロロメタン (5mL) を加え、分液した。水層をジクロロメタン (3回) で抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=1:0→10:1) で精製し、4N塩化水素・酢酸エチル溶液 (5mL) に溶解後、濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物 (229mg) を得た。

TLC: Rf 0.53 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.33(m, 10H), 5.07(s, 2H), 5.05(s, 2H), 3.68-3.48(m, 6H), 3.29-3.10(m, 8H), 2.38(dt, J=4.5, 14.1Hz, 2H), 2.00(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.63-1.25(m, 10H), 0.96(t, J=7.2Hz, 3H)。

実施例 8

1-ブチル-3-イソブチル-8-(6-フェニルヘキシル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

実施例1で製造した化合物 (28mg) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン

(155mg) のアセトニトリル (3mL) 溶液に、ベンゼンスルホニルクロライド樹脂 (アルゴノート社製、製品名PS-TsCl、製品番号 800276、1.22 mmol/g、0.20 mmol) (164mg) と 6-フェニルヘキサノール (345mg) から製造したスルホニル樹脂 (175mg) を加え、70℃で18時間反応させ、ろ過した。樹脂をアセトニトリル (3mL×3回) で洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=25:1) で精製し、4N塩化水素・酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (28mg) を得た。

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.17(m, 5H), 3.61(m, 4H), 3.25(m, 4H), 3.16(m, 2H), 2.62(t, J=7.2Hz, 2H), 2.44(m, 2H), 2.02(m, 3H), 1.77(m, 2H), 1.66(m, 4H), 1.39(m, 6H), 0.97(t, J=7.5Hz, 3H), 0.88(d, J=6.9Hz, 6H)。

参考例 5

1-ブチル-8-(*t*-ブトキシカルボニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

実施例 5 で製造された化合物 (326mg) の水 (3mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (154mg) および *t*-ブチルジカーボネート (348mg) を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で中和し、水層を酢酸エチル (3回) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1→1:2) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (419mg) を得た。

TLC: Rf 0.32 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR(CDCl₃): δ 0.94(t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.48(s, 9H)。

参考例 6

1-ブチル-3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)-8-(*t*-ブトキシカルボニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

実施例 5 で製造した化合物の代わりに、参考例 5 で製造した化合物を用いて、

実施例 7 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.45 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.48(s, 9H), 5.10(s, 2H)。

実施例 9

ベンジル 3- [1-ブチル-2, 4-ジオキソ-8- (2-フェニルエチル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-3-イル] プロピルカルバメート・塩酸塩

参考例 6 で製造した化合物を、25%トリフルオロ酢酸・ジクロロメタン溶液に溶解し、室温で30分撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を実施例 1 で製造した化合物の代わりとして、実施例 8 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.39 (クロロホルム: メタノール = 20 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.34(m, 10H), 5.06(s, 2H), 3.69(m, 4H), 3.54(t, J=6.6Hz, 2H), 3.38(m, 2H), 3.26(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.40(dt, J=4.8, 12.6Hz, 2H), 2.10(m, 2H), 1.81(t, J=6.6Hz, 2H), 1.64(m, 2H), 1.39(m, 4H), 0.97(t, J=7.5Hz, 3H)。

実施例 10

メチル [(2S) -9-ベンジル-2-イソブチル-3, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-4-イル] アセテート

アルゴン雰囲気下、N-ベンジル-4-ピペリドン (189mg) のメタノール (11mL) 溶液に (2S) -2-アミノ-4-メチルペンタン酸 (157mg)、メチルイソシアノアセテート (0.11mL) およびトリエチルアミン (0.14mL) を加え、室温で一昼夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 50 : 1 → 30 : 1) で精製し、以下の物性値を示す本発明化合物 (195mg) を得た。

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.35-7.20(m, 5H), 4.52(d, J=16.5Hz, 1H), 4.46(d, J=16.5Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.64(m, 1H), 3.54(s, 2H), 2.60-2.40(m, 5H), 2.05-1.85(m, 4H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.14(d, J=10.8Hz, 1H), 0.99(d, J=6.3Hz, 3H)

, 0.95(d, J=6.3Hz, 3H)。

実施例 10 (1) ~ 10 (4)

N-ベンジル-4-ピペリドンまたは相当するピペリドン誘導体、(2S)-2-アミノ-4-メチルペンタン酸または相当するアミノ酸誘導体、メチルイソシアノアセテートまたは相当するイソニトリル誘導体を用いて、実施例 10 と同様の操作を行い、以下に示した化合物を得た。

実施例 10 (1)

(2S)-9-ベンジル-4-ブチル-2-イソブチル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3, 5-ジオン

TLC: Rf 0.72 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR(d_6 -DMSO): δ 3.58(m, 1H), 1.00-0.75(m, 9H)。

実施例 10 (2)

(2S)-4, 9-ジベンジル-2-イソブチル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3, 5-ジオン

TLC: Rf 0.86 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR($CDCl_3$): δ 4.95(d, J=14.1Hz, 1H), 4.87(d, J=14.1Hz, 1H), 3.58(m, 1H)。

実施例 10 (3)

(2S)-4, 9-ジベンジル-2-(シクロヘキシルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3, 5-ジオン

TLC: Rf 0.7 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR($CDCl_3$): δ 4.95(d, J=13.8Hz, 1H), 4.87(d, J=13.8Hz, 1H), 3.62(m, 1H)。

実施例 10 (4)

N-[4-(4-{[(2S)-4-ブチル-2-(シクロヘキシルメチル)-3, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: Rf 0.61 (クロロホルム: メタノール=9:1) ;

NMR(CD_3OD): δ 4.35(s, 2H), 0.91(t, J=8.4Hz, 3H)。

実施例 1 1

(3S)-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-9-(4-フェノキシベンジル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン・二塩酸塩

(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン(国際公開第01/40227号パンフレット実施例40(90)に記載の化合物)(216mg)のジオキササン(10mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(77mg)を加え、氷冷下、酢酸(0.12mL)を加え、室温で攪拌した。反応混合物を7時間還流し、放冷後、水に注いだ。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製し、4N塩化水素・酢酸エチル溶液を用いて塩酸塩とし、以下の物性値を示す本発明化合物(86mg)を得た。

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール=19:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 7.57(dt, J=8.7, 2.1Hz, 2H), 7.39(ddt, J=8.7, 7.5, 2.1Hz, 2H), 7.18(tt, J=7.5, 1.2Hz, 1H), 7.05(dt, J=8.7, 2.1Hz, 2H), 7.03(dq, J=8.7, 1.2Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 4.15(d, J=13.8Hz, 1H), 4.08(dd, J=8.7, 5.1Hz, 1H), 3.55(d, J=13.8Hz, 1H), 3.56-3.33(m, 4H), 2.74-2.46(m, 2H), 2.21(m, 1H), 2.12-1.99(m, 2H), 1.87(m, 1H), 1.84-1.14(m, 15H), 1.10-0.88(m, 2H), 0.94(t, J=7.2Hz, 3H)。

実施例 1 2

(3S)-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-9-(4-フェノキシベンジル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・三塩酸塩

水素化リチウムアルミニウム(73mg)のテトラヒドロフラン(4mL)懸濁液を氷冷し、(3S)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-9-(4-フェニルオキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン(国際公開第01/40227号パンフレット実施例40(90)に記載の化合物)(211mg)を加え、一晩還流した。反応混合物を放冷後、トリエタノールアミン(0.3mL)を加え、室温で1時間攪拌し、水(0

.085mL)を加え、4時間攪拌した。反応混合物をセライト(商品名)を通してろ過し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99:1→19:1)で精製した。精製物を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素・酢酸エチル溶液を用いて塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明化合物(141mg)を得た。

TLC:Rf 0.19(クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR(d_6 -DMSO): δ 11.90(brs, 1H), 11.27(brs, 1H), 10.47(brs, 1H), 10.31(brs, 1H), 7.57(d, J=8.7Hz, 2H), 7.42(dd, J=8.7, 7.5Hz, 2H), 7.18(t, J=7.5Hz, 1H), 7.09-7.01(m, 4H), 4.39-4.20(m, 3H), 3.76(t, J=5.4Hz, 1H), 3.63-3.14(m, 11H), 2.84(brs, 2H), 1.86-1.40(m, 10H), 1.38-1.06(m, 5H), 0.95-0.79(m, 2H), 0.90(t, J=7.2Hz, 3H)。

参考例 7

エチル(1-ベンジルピペリジン-4-イリデン)アセテート

60%水素化ナトリウム(1.50g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)懸濁液に、氷冷下、トリエチルホスホノアセテート(5.9mL)を加え15分攪拌した。N-ベンジル-4-ピペリドン(5.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液を加え1時間攪拌し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.47(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR(CDC $_3$): δ 4.14(q, J=7.0 Hz, 2H), 5.63(s, 1H)。

実施例 13

8-ベンジル-1,2,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

参考例7で製造された化合物(1.00g)のエタノール(5mL)溶液に、ヒドラジン・一水和物(0.5mL)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をt-ブチルメチルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物(0.59g)を得た。

TLC: Rf 0.14 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 1.68-1.82(m, 4 H), 2.32(s, 2 H), 2.32-2.44(m, 2 H), 2.55-2.66(m, 2 H), 3.53(s, 2 H), 7.22-7.34(m, 5 H)。

実施例 14

1-ブチル-8-ベンジル-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン・二塩酸塩

実施例 1 で製造された化合物の代わりに実施例 13 で製造された化合物を用い、4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりにブチルアルデヒドを用いて実施例 2 と同様の操作を行い、以下の物性値を示す本発明化合物を得た。

Mass: APCI(Pos.) m/z 302(M+H)⁺;

TLC: Rf 0.62 (クロロホルム: メタノール=5:1) 。

実施例 15

1-ブチル-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン・二塩酸塩

参考例 4 で製造された化合物の代わりに実施例 14 で製造された化合物を用いて実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を示す本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.19 (クロロホルム: メタノール=1:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 0.98(t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.38-1.50(m, 2 H), 1.58-1.68(m, 2 H), 2.03-2.11(m, 2 H), 2.20-2.29(m, 2 H), 2.72(s, 2 H), 2.93-2.99(m, 2 H), 3.15-3.24(m, 2 H), 3.34-3.46(m, 2 H)。

実施例 16

N-(4-{4-[(1-ブチル-3-オキソ-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・二塩酸塩

実施例 1 で製造された化合物の代わりに実施例 15 で製造された化合物を用い、4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりに N-[4-(4-ホルミル-フェノキシ)-フェニル]-メタンスルホンアミドを用いて実施例 2 と同様の操作を行い、以下の物性値を示す本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR(CD₃OD) : δ 0.93-0.99(m, 3H), 1.33-1.65(m, 4H), 1.88(m, 1H), 2.20-2.32(m, 4H), 2.69(m, 1H), 2.83(s, 1H), 2.95(s, 3H), 2.97(m, 1H), 3.10-3.24(m, 2H), 3.39(m, 1H), 3.55(m, 1H), 4.33(s, 2H), 7.03(d, J=9.0Hz, 2H), 7.06(d, J=9.0Hz, 2H), 7.29(d, J=9.0Hz, 2H), 7.52(dd, J=9.0, 2.5Hz, 2H)。

参考例 8

1-ベンジル-4-モルホリノエチルアミノカルボニル-4-(N-ブチル-N-(2-アミノベンゾイル))アミノピペリジン

(2S)-2-アミノ-4-メチルペンタン酸の代わりに2-アミノ安息香酸、ベンジリソニトリルの代わりに4-(2-イソシアノエチル)-モルホリンを用いて実施例10と同様の操作を行い、以下の物性値を示す標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.24 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(CD₃OD) : δ 0.69(t, J=7.0 Hz, 3 H), 3.67(t, J=4.5 Hz, 4 H)。

実施例 1 7

1'-ベンジル-4-ブチルスピロ [1, 4-ベンゾジアゼピン-3, 4'-ピペリジン] - 2, 5 (1 H, 4 H) - ジオン・塩酸塩

参考例 8 で製造された化合物 (1.77 g) のトルエン (40 mL) 溶液に、酢酸 (5 mL) を加え、170℃で48時間攪拌した。反応混合物に1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 15 : 1) で精製し、4 N 塩化水素・酢酸エチル溶液を用いて塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明化合物 (0.1 g) を得た。

TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(CD₃OD) : δ 0.93(t, J=7.0Hz, 3H), 1.26-1.87(m, 6H), 2.26-2.42(m, 2H), 2.78-2.98(m, 2H), 3.47-3.70(m, 3H), 3.90(m, 1H), 4.27(s, 2H), 7.08(d, J=9.0Hz, 1H), 7.26(m, 1H), 7.44-7.50(m, 5H), 7.54(m, 1H), 7.81(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H)。

実施例 1 8

4-ブチルスピロ [1, 4-ベンゾジアゼピン-3, 4'-ピペリジン] - 2,

5 (1 H, 4 H) - ジオン・塩酸塩

参考例 4 で製造された化合物の代わりに実施例 17 で製造された化合物を用いて実施例 1 と同様の操作を行い、以下の物性値を示す本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.12 (クロロホルム: メタノール=4:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 0.94(t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.27-1.39(m, 2 H), 1.47-1.67(m, 2 H), 1.80(m, 1 H), 2.18-2.33(m, 2 H), 2.69-2.86(m, 2 H), 3.13(m, 1 H), 3.44-3.56(m, 3 H), 4.05(m, 1 H), 7.07(d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.26(m, 1 H), 7.53(m, 1 H), 7.83(dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1 H)。

実施例 19

N- (4- {4- [(4-ブチル-2, 5-ジオキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-1' H-スピロ [1, 4-ベンゾジアゼピン-3, 4'-ピペリジン]-1'-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例 1 で製造された化合物の代わりに実施例 18 で製造された化合物を用い、4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりに N- [4- (4-ホルミルフェノキシ) -フェニル] -メタンスルホンアミドを用いて実施例 2 と同様の操作を行い、以下の物性値を示す本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール=10:1) ;

NMR(CD₃OD): δ 0.94(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.27-1.89(m, 6H), 2.24-2.44(m, 2H), 2.74-3.27(m, 2H), 2.95(s, 3H), 3.46-3.72(m, 3H), 3.91(m, 1H), 4.24-4.32(m, 2H), 6.98-7.09(m, 5H), 7.24-7.29(m, 3H), 7.43(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.54(m, 1H), 7.82(dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H)。

実施例 20 (1) ~ 20 (81)

ブチルアミン・塩酸塩かまたは相当するアミン誘導体、1-ブロモ-2-メチルプロパンかまたは相当するハロゲン化物、4-フェノキシベンズアルデヒドかまたは相当するアルデヒド誘導体を用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下に示した化合物を得た。

実施例 20 (1)

8- [2- (ベンジルオキシ) ベンジル] -3-イソブチル-1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.60 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 464 (M+H)⁺。

実施例 20 (2)

3 - (シクロヘキシルメチル) - 1 - プロピル - 8 - (2, 4, 6 - トリメトキシベンジル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 488 (M+H)⁺。

実施例 20 (3)

3 - { [3 - (シクロヘキシルメチル) - 2, 4 - ジオキソ - 1 - プロピル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカー 8 - イル] メチル } ベンゾニトリル

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 423 (M+H)⁺。

実施例 20 (4)

4 - [3 - (シクロヘキシルメチル) - 2, 4 - ジオキソ - 1 - プロピル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカー 8 - イル] ブタン酸

HPLC保持時間 (分) : 3.27 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 394 (M+H)⁺, 308。

実施例 20 (5)

3 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - (3 - フェニルプロピル) - 1 - プロピル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 426 (M+H)⁺。

実施例 20 (6)

3 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - { [4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) シクロヘキシ - 3 - エン - 1 - イル] メチル } - 1 - プロピル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.60 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 502 (M+H)⁺。

実施例 20 (7)

3- (シクロヘキシルメチル) - 8- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル) - 1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 456 (M+H)⁺。

実施例 20 (8)

3- (シクロヘキシルメチル) - 1-プロピル-8- [2- (2, 6, 6-トリメチルシクロヘキシ-1-エン-1-イル) エチル] - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.89 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 458 (M+H)⁺。

実施例 20 (9)

3- (シクロヘキシルメチル) - 8- (2-メトキシベンジル) - 1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 428 (M+H)⁺。

実施例 20 (10)

8- (1, 1'-ビフェニル-4-イルメチル) - 3- (シクロヘキシルメチル) - 1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.77 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 474 (M+H)⁺。

実施例 20 (11)

3- (シクロヘキシルメチル) - 1-プロピル-8- (チエノ-2-イルメチル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 404 (M+H)⁺。

実施例 20 (12)

8- (1, 3-ベンゾジオキサール-4-イルメチル) - 3- (シクロヘキシル

メチル) - 1 - プロピル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 442 (M+H)⁺.

実施例 20 (13)

3 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - [(3, 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - プロピル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 492 (M+H)⁺.

実施例 20 (14)

1 - ブチル - 3 - イソブチル - 8 - (キノリン - 2 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 423 (M+H)⁺.

実施例 20 (15)

8 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イルメチル) - 1 - ブチル - 3 - イソブチル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 412 (M+H)⁺.

実施例 20 (16)

1 - ブチル - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - (2, 4, 6 - トリメトキシベンジル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.71 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 502 (M+H)⁺.

実施例 20 (17)

1 - ブチル - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - [4 - (ジメチルアミノ) ベンジル] - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 455(M+H)⁺, 336。

実施例 2 0 (1 8)

1 - ブチル - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - (2 - メトキシベンジル) -
1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.64 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 442(M+H)⁺。

実施例 2 0 (1 9)

3 - ベンジル - 8 - (3 - フェニルプロピル) - 1 - プロピル - 1, 3, 8 - ト
リアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 420(M+H)⁺。

実施例 2 0 (2 0)

3 - ベンジル - 8 - [(3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル]
- 1 - プロピル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジ
オン

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 458(M+H)⁺。

実施例 2 0 (2 1)

3 - ベンジル - 8 - (2 - エチルヘキシル) - 1 - プロピル - 1, 3, 8 - トリ
アザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 414(M+H)⁺。

実施例 2 0 (2 2)

3 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 1 - プロピル - 1, 3, 8 - トリ
アザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.46 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 428, 426(M+H)⁺。

実施例 2 0 (2 3)

3 - ベンジル - 8 - (4 - フルオロベンジル) - 1 - プロピル - 1, 3, 8 - ト

リアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 410(M+H)⁺。

実施例 20 (24)

3-ベンジル-1-ブチル-8-[[4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル) シクロヘキシル-3-エン-1-イル] メチル]-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 510(M+H)⁺。

実施例 20 (25)

3-ベンジル-1-ブチル-8-[(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル]-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 472(M+H)⁺。

実施例 20 (26)

3-ベンジル-1-ブチル-8-(2-メトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.58 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 436(M+H)⁺。

実施例 20 (27)

3-ベンジル-1-ブチル-8-[(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル]-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.60 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 500(M+H)⁺, 203。

実施例 20 (28)

3-ベンジル-8-[2-(ベンジルオキシ) エチル]-1-ブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 472(M+Na)⁺, 450(M+H)⁺。

実施例 20 (29)

1-ベンジル-3-イソブチル-8-(3-フェノキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分): 3.80;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 498(M+H)⁺。

実施例 20 (30)

1-ベンジル-3-イソブチル-8-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルプロピル]-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分): 3.93;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 388(M+H)⁺。

実施例 20 (31)

1-ベンジル-8-{[4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)シクロヘキシー-3-エン-1-イル]メチル}-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分): 3.64;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 510(M+H)⁺。

実施例 20 (32)

1-ベンジル-8-[(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分): 3.57;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 500(M+H)⁺。

実施例 20 (33)

1, 3-ジベンジル-8-(3-メチルブチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分): 3.60;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 420(M+H)⁺。

実施例 20 (34)

1, 3-ジベンジル-8-(シクロプロピルメチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.47;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 404 (M+H)⁺。

実施例 20 (35)

1, 3-ジベンジル-8-[3-(メチルチオ)プロピル]-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.53;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 438 (M+H)⁺。

実施例 20 (36)

1, 3-ジベンジル-8-ブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.53;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 406 (M+H)⁺。

実施例 20 (37)

4-[(1, 3-ジベンジル-2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) メチル] フェニルボロン酸

HPLC保持時間 (分) : 3.47;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 484 (M+H)⁺。

実施例 20 (38)

1, 3-ジベンジル-8-(5-ヒドロキシペンチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.40;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 436 (M+H)⁺, 350。

実施例 20 (39)

1, 3-ジベンジル-8-((1R, 2S, 3R, 5R)-2-ヒドロキシ-4, 6, 8-トリオキサスピロ [ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7, 1'-シクロヘキサン]-3-イルメチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デ

カン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.69 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 584 (M+Na)⁺, 562 (M+H)⁺。

実施例 20 (40)

1, 3-ジベンジル-8- (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) -1, 3,
8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 469 (M+Na)⁺, 447 (M+H)⁺。

実施例 20 (41)

N- {4- [(1, 3-ジベンジル-2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザ
スピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] フェニル} アセトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 497 (M+H)⁺。

実施例 20 (42)

1, 3-ジベンジル-8-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デ
カン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 392 (M+H)⁺。

実施例 20 (43)

1, 3-ジベンジル-8- [(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-
2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -1, 3, 8-トリ
アザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 550 (M+H)⁺。

実施例 20 (44)

1, 3-ジベンジル-8- [(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾ
ール-4-イル) メチル] -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2
, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 534(M+H)⁺。

実施例 20 (45)

1, 3-ジベンジル-8-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.73;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 484(M+H)⁺。

実施例 20 (46)

3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.77;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 510(M+H)⁺。

実施例 20 (47)

3-イソブチル-8-(3-メチルブチル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.67;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 400(M+H)⁺。

実施例 20 (48)

3-イソブチル-8-[3-(メチルチオ)プロピル]-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.58;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 418(M+H)⁺。

実施例 20 (49)

8-ブチル-3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.60;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 386(M+H)⁺。

実施例 20 (50)

8-[(2E) -3-(2-フリル)プロポ-2-エニル]-3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-

2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.69 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 436 (M+H)⁺.

実施例 20 (51)

8 - { [4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) シクロヘキシ - 3 - エン
- 1 - イル] メチル } - 3 - イソブチル - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1, 3
, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.75 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 524 (M+H)⁺.

実施例 20 (52)

8 - (2 - フリルメチル) - 3 - イソブチル - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1
, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.56 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 410 (M+H)⁺.

実施例 20 (53)

8 - [2 - (ベンジルオキシ) エチル] - 3 - イソブチル - 1 - (2 - フェニル
エチル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.75 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 464 (M+H)⁺.

実施例 20 (54)

3 - (シクロヘキシルメチル) - 1 - (2 - フェニルエチル) - 8 - (2, 4,
6 - トリメトキシベンジル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン -
2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.95 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 550 (M+H)⁺.

実施例 20 (55)

3 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (2 - フェ
ニルエチル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジ
オン

HPLC保持時間 (分) : 3.75 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 424 (M+H)⁺。

実施例 20 (56)

8-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.82 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 426 (M+H)⁺。

実施例 20 (57)

3-(シクロヘキシルメチル)-8-(5-ヒドロキシペンチル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 456 (M+H)⁺。

実施例 20 (58)

3-(シクロヘキシルメチル)-8-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンジル}-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.45 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 561 (M+H)⁺。

実施例 20 (59)

8-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-3-(シクロヘキシルメチル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.93 ;

Mass : ESI(Pos., 20V) m/z 526 (M+Na)⁺, 504 (M+H)⁺。

実施例 20 (60)

3-ベンジル-8-(シクロプロピルメチル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.56 ;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 418(M+H)⁺。

実施例 20 (61)

3-ベンジル-8-[3-(メチルチオ)プロピル]-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.62;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 452(M+H)⁺, 418。

実施例 20 (62)

3-ベンジル-8-ブチル-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.62;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 420(M+H)⁺。

実施例 20 (63)

3-ベンジル-8-(5-ヒドロキシベンチル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.44;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 450(M+H)⁺, 364。

実施例 20 (64)

3-ベンジル-8-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンジル}-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.38;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 555(M+H)⁺。

実施例 20 (65)

3-ベンジル-1-(2-フェニルエチル)-8-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間(分): 3.53;

Mass: ESI(Pos., 20V) m/z 406(M+H)⁺。

実施例 20 (66)

3-ベンジル-8-[(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3

ージヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.53;

Mass:ESI(Pos.,20V) m/z 564(M+H)+。

実施例 20 (67)

3-ベンジル-8-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1-(2-フェニルエチル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.75;

Mass:ESI(Pos.,20V) m/z 520(M+Na)+, 498(M+H)+。

実施例 20 (68)

3-(シクロヘキシルメチル)-1-フェニル-8-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間(分):3.71;

Mass:ESI(Pos.,20V) m/z 522(M+H)+。

実施例 20 (69)

1-(2-フェニルエチル)-8-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

Mass:MALDI-TOF m/z 476(M+Na)+, 454(M+H)+;

NMR(CD₃OD): δ 3.89(s, 6H), 2.98(t, J = 7.2 Hz, 2H)。

実施例 20 (70)

3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

Mass:MALDI-TOF m/z 468(M+H)+;

NMR(CD₃OD): δ 3.90(s, 6H) 2.99(s, 3H)。

実施例 20 (71)

3-エチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

Mass:MALDI-TOF m/z 504(M+Na)+, 482(M+H)+;

NMR(CD₃OD): δ 3.89(s, 6H), 1.21(t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 20 (72)

1 - (2-フェニルエチル) - 3-プロピル - 8 - (2, 4, 6-トリメトキシベンジル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z 518(M+Na)⁺, 496(M+H)⁺;

NMR(CD₃OD): δ 3.88(s, 6H), 0.96(t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 20 (73)

3-ブチル - 1 - (2-フェニルエチル) - 8 - (2, 4, 6-トリメトキシベンジル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z 510(M+H)⁺;

NMR(CD₃OD): δ 3.89(s, 6H), 0.96(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 20 (74)

3-ペンチル - 1 - (2-フェニルエチル) - 8 - (2, 4, 6-トリメトキシベンジル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z 546(M+Na)⁺, 524(M+H)⁺;

NMR(CD₃OD): δ 3.89(s, 6H), 0.95(t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 20 (75)

3 - [(2E)-ブト-2-エニル] - 1 - (2-フェニルエチル) - 8 - (2, 4, 6-トリメトキシベンジル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z 530(M+Na)⁺, 508(M+H)⁺;

NMR(CD₃OD): δ 5.47(m, 1H), 3.88(s, 6H)。

実施例 20 (76)

3-ブト-3-エニル - 1 - (2-フェニルエチル) - 8 - (2, 4, 6-トリメトキシベンジル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z 508(M+H)⁺;

NMR(CD₃OD): δ 5.01(m, 2H), 3.84(s, 6H)。

実施例 20 (77)

3-ブト-3-イニル - 1 - (2-フェニルエチル) - 8 - (2, 4, 6-トリ

メトキシベンジル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z 506 (M+H)⁺;

NMR(CD₃OD): δ 3.85(s, 6H), 2.38(m, 1H)。

実施例 20 (78)

3-ブト-2-イニル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z 528 (M+Na)⁺, 506 (M+H)⁺;

NMR(CD₃OD): δ 4.20(m, 2H), 3.89(s, 6H)。

実施例 20 (79)

3-イソブチル-8-(3-メトキシベンジル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z 472 (M+Na)⁺, 450 (M+H)⁺;

NMR(CD₃OD): δ 3.79(s, 3H), 0.89(d, J = 6.6 Hz, 6H)。

実施例 20 (80)

8-(2, 4-ジメトキシベンジル)-3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z 480 (M+H)⁺;

NMR(CD₃OD): δ 3.80(s, 3H), 0.89(d, J = 6.6 Hz, 6H)。

実施例 20 (81)

8-(2, 6-ジメトキシベンジル)-3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass: MALDI-TOF m/z 480 (M+H)⁺;

NMR(CD₃OD): δ 3.82(s, 6H), 0.90(t, J = 6.9 Hz, 6H)。

実施例 21

1-ベンジル-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 2'-キナゾリン]-4' (3' H)-オン・二塩酸塩

N-ベンジル-4-ピペリドン (4.6 g) のエタノール (100mL) 溶液に、2

ーアミノベンズアミド (2.2 g) および濃塩酸 (1 mL) を加え一昼夜攪拌した。
析出物をろ取し、以下の物性値を有する本発明化合物 (3.9 g) を得た。

TLC: R_f 0.43 (クロロホルム: メタノール = 10:1);

NMR(d₆-DMSO): δ 2.07-2.19(m, 4 H), 3.05-3.60(m, 4 H), 4.28(s, 2 H), 6.70(t, J=7.5 Hz, 1H), 6.72-7.01(m, 2H), 7.26(t, J=7.5 Hz, 1H), 7.43-7.48(m, 3H), 7.58-7.66(m, 3H), 7.95(s, 1H)。

生物学の実施例

一般式 (I) で示される本発明化合物が、CCR5拮抗活性を有することは、例えば以下の実験で証明された。全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および/または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

[実験方法]

(1) ヒトCCR5遺伝子の単離

ヒト胎盤cDNAは、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCRプライマーであるhCCR5XbaI-F1: 5' -AGCTAGTCTAGATCCGTTCCCTACAAGAACTCTCC-3' (配列番号1) およびhCCR5XbaI-R1: 5' -AGCTAGTCTAGAGTGCAACAATCTGACTGGGTCACCA-3' (配列番号2) は、GenBank U54994の配列に基き設計した。

【0196】

ヒト胎盤cDNAを鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR反応 (95℃で2分→[95℃で30秒、60℃で45秒、72度で1分] × 35回) を行なった。増幅したPCR産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素XbaIで切断した。切断した断片を、発現ベクターpEF-BOS-bsrにDNA Ligation Kit Ver.2 (Takara) を用いて連結し、大腸菌DH5aに形質転換した。このプラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR5を調製し、DNA配列を確認した。

(2) CHO細胞の培養

CHO-dhfr(-)は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、ペニシリン (50 U/ml)、ストレプトマイシン (50 mg/ml) 含有) を用いて培養した。また、形質導入した細胞は、前記にプラストサイジン (5 mg/ml) を添加し、培養した。

(3) CHO細胞への形質導入

DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 を CHO-dhfr(-) 細胞に形質導入した。48 時間後、5 mg/ml のプラストサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

(4) RANTES と CCR5 の結合 (RANTES の Ca イオン一過性上昇誘導活性) に対する阻害実験

樹立したヒト CCR5 安定過剰発現 CHO 細胞 (CCR5/CHO 細胞) を、Ham's F-12 培地および FBS (10%) に懸濁し、96 穴プレートに 3.0×10^6 細胞/穴となるように巻き込んだ。37℃で1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12 培地 (Fura-2AM (5 μ M)、Probenecid (2.5mM) および HEPES (20 mM; pH 7.4) 含有) を 80 μ l/穴添加し、遮光状態で、37℃で1時間インキュベートした。1 \times Hanks/HEPES (20 mM; pH 7.4) 溶液で2回洗浄した後、同溶液を 100 μ l/穴添加した。この Fura-2AM を取り込んだ CCR5/CHO 細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1 \times Hanks/HEPES (20 mM; pH 7.4) 溶液で希釈した組み換えヒト RANTES (PeproTech) を、最終濃度 10 nM 添加した。ヒト RANTES によって誘導される細胞内 Ca^{2+} 濃度の一過性上昇を、96 穴用 Ca^{2+} 検出器 (浜松ホトニクス) を用いて測定し、試験化合物の阻害率 (%) を以下の計算式により算出した。

【0197】

【数1】

$$\text{阻害率} = \frac{(E_c - E_a)}{E_c} \times 100$$

【0198】

Ec: RANTESによるCa²⁺一過性上昇の測定値

Ea: 試験化合物を添加した時のRANTESによるCa²⁺一過性上昇の測定値

その結果、本発明化合物は、10 μMで50%以上の阻害を示した。

【0199】

【製剤例】

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

| | |
|---|-------|
| ・ 1-ブチル-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン | 5.0 g |
| ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) | 0.2 g |
| ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) | 0.1 g |
| ・ 微結晶セルロース | 4.7 g |

製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mLずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

| | |
|---|-------|
| ・ 1-ブチル-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン | 2.0 g |
| ・ マンニトール | 20 g |
| ・ 蒸留水 | 500mL |

【0200】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Spiropiperidine derivatives

<130> AKJP-14

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Forward primer
hCCR5Xbal

<400> 1

agctagtcta gatccgttcc cctacaagaa actctcc

37

<210> 2

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Revese primer
hCCR5Xbal

<400> 2

agctagtcta gagtgcacaa ctctgactgg gtcacca

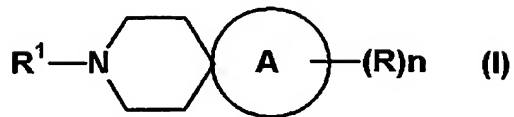
37

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化1】



[式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aは置換基を有していてもよい5～8員の環状基を表わす。]で示される化合物またはその塩を含有してなるケモカイン受容体拮抗剤。

【効果】 一般式 (I) で示される化合物は、ケモカイン受容体拮抗作用を有しており、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、またはHIV感染（例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウイルス感染（後天性免疫不全症候群等）、アトピー性皮膚炎、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等）の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

| | |
|---------|--------------------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2 0 0 3 - 1 1 4 1 8 8 |
| 受付番号 | 5 0 3 0 0 6 4 7 5 1 3 |
| 書類名 | 特許願 |
| 担当官 | 第五担当上席 0 0 9 4 |
| 作成日 | 平成 1 5 年 4 月 2 1 日 |

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 4月18日

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 1 4 1 8 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 1 8 5 9 8 3]

| | |
|----------|---------------------------|
| 1. 変更年月日 | 1 9 9 0 年 9 月 2 日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 |
| 氏 名 | 小野薬品工業株式会社 |